

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER
FACULTÉ DES SCIENCES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DE COMPOSÉS β -DICARBONYLÉS AVEC DES DÉRIVÉS DE L'HYDRAZINE

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier pour obtenir le grade de :
Docteur d'Université (mention Physique)

par

Robert ROSER

soutenue le 12 Mars 1966, devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON
R. JACQUIER
F. WINTERNITZ
J. CASTELS

Président

} Assesseurs

Membre invité



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547420_0003

FACULTÉ DES SCIENCES
DE
MONTPELLIER
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DES SCIENCES

LISTE des _____ PROFESSEURS

DOYEN : B. CHARLES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE LA RÉACTION DE COMPOSÉS β -DICARBONYLÉS AVEC DES DÉRIVÉS DE L'HYDRAZINE

THÈSE

présentée à la Faculté des Sciences de Montpellier pour obtenir le grade de :

Docteur d'Université (mention Physique)

par

Robert ROSER

soutenue le 12 Mars 1966, devant la Commission d'examen

JURY :

MM. M. MOUSSERON
R. JACQUIER
F. WINTERNITZ
J. CASTELLS

Président

} Assesseurs

Membre invité

FACULTE DES SCIENCES

DE

MONTPELLIER

LISTE des PROFESSEURS

DOYEN : B. CHARLES

ASSESSEURS : R. JOUTY - J. FALGUEIRETTES

DOYEN HONORAIRE : P. MATHIAS

PROFESSEURS HONORAIRES :

R. JACQUES
M. CASTERAS
E. CARRIERE

E. TURRIERE
J. SOULA
G. DENIZOT

J. GRANIER

PROFESSEURS TITULAIRES :

M. MOUSSERON	Chimie Organique
M. L. EMBERGER	Botanique
M. Ch. BOUHET	Physique
M. P. MATHIAS	Zoologie et Biologie Générale
M. J. P. ROIG	Physique
M. P. CHATELAIN	Minéralogie et Cristallographie
Mlle O. TUZET	Zoologie
Mlle G. CAUQUIL	Chimie
M. G. COUCHET	Mécanique Supérieure
M. J. SALVINIEN	Chimie-Physique
Mlle A. M. VERGNOUX	Physique
M. J. AVIAS	Géologie
M. P. VIELES	Chimie
M. J. RABINOVITCH	Physique (C. S. U. P.)
M. E. KHANE	Chimie Biologique
M. J. J. MOREAU	Mécanique Rationnelle
M. B. CHARLES	Mathématiques Pures
M. J. MOTTE	Biologie Végétale
M. R. JOUTY	Physique
M. P. DUMONTET	Physique
M. R. LEGENDRE	Zoologie
M. I. ASSENMACHER	Physiologie Animale
M. A. CASADEVALL	Chimie Organique
M. B. PISTOULET	Physique
M. Ch. ROUMIEU	Analyse Supérieure
M. A. POTIER	Chimie Minérale
M. R. LAFONT	Physique
M. R. JACQUIER	Chimie
M. J. FALGUEIRETTES	Minéralogie
Mme J. CHARLES	Mathématiques
M. P. CAILLON	Physique

M. J. ROUZAUD	Chimie
M. Ch. SAUVAGE	Botanique
M. H. CHRISTOL	Chimie (E. N. S. I.)
M. A. MARTINEAU	Mathématiques

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

Mme M. L. de POUCQUES	Botanique (C. S. U. P.)
M. P. MURAUOUR	Géophysique Appliquée
Mme M. LAFON	Mathématiques
M. M. MATTAUER	Géologie
M. G. TOURNE	Chimie
M. L. EUZET	Zoologie (C. S. U. P.)
M. J. REMY	Géologie
Mme G. VERNET	Biologie Animale
M. H. ANDRILLAT	Astronomie
M. P. DEMANGEON	Géologie
M. A. BONNET	Botanique
M. A. SAVELLI	Physique
M. G. DELOUPY	Physique
M. L. GRAMBAST	Botanique
M. J. P. LAFON	Mathématiques
Mme Ch. DUBOUL-RAZAVET	Géologie (C. S. U. P.)
M. E. GROUBERT	Physique
Mme H. GUASTALLA	Biologie Physico-Chimique

MAITRES DE CONFERENCES :

M. A. STEINER	Psychophysiologie
M. G. LAMATY	Chimie
M. R. GAUFRES	Chimie
M. F. PROUST	Géologie
M. A. BASSOMPIERRE	Physique
M. R. MARTY	Physiologie Animale
M. M. MAURIN	Chimie
M. J. J. SOULIER	Chimie (C. S. U. P.)
M. J. PARIS	Biologie Animale (C. S. U. P.)
Mlle A. BAILLETTE	Mathématiques (C. S. U. P.)
M. N. ROBY	Mathématiques (C. S. U. P.)
M. P. MOLINO	Mathématiques
Mlle N. PIREYRE	Physiologie Végétale
M. L. CECCHI	Physique
M. F. DURAND	Chimie (C. S. U. P.)
M. G. BOUGNOT	Physique
M. Y. GUITTON	Physiologie Végétale (C. S. U. P.)
M. F. BOMBRE	Physique (C. S. U. P.)

CHARGES D'ENSEIGNEMENT :

M. LEFRANC M.	Mathématiques
M. A. STURER	Mathématiques

SECRETAIRE PRINCIPAL :

M. E. SIAU

A ma femme,

à mes parents,

à tous les miens.

A Monsieur le Professeur MOUSSERON

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

Directeur de l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie
de Montpellier

Membre correspondant de l'Académie des Sciences

A Monsieur le Professeur JACQUIER

Professeur à la Faculté des Sciences de Montpellier

A Monsieur WINTERNITZ

Directeur de recherches au Centre National de Recherches
Scientifiques

A Monsieur le Professeur CASTELLS

Professeur à la Faculté des Sciences de Barcelone

- AVANT-PROPOS -

Je tiens, tout d'abord, à exprimer ma profonde reconnaissance à Monsieur le Professeur MOUSSERON pour l'honneur qu'il m'a fait d'accepter de présider cette thèse.

Je tiens à exprimer mes plus vifs remerciements à Monsieur le Professeur JACQUIER qui m'a fait l'honneur d'accepter cette thèse; c'est grâce à sa bienveillante attention que j'ai pu la soutenir. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma très sincère et très profonde gratitude.

J'adresse aussi mes remerciements à Monsieur WINTERNITZ qui a bien voulu accepter d'examiner cette thèse.

C'est sous la direction de Monsieur le Professeur CASTELLS que ce travail a été effectué. Je tiens à le remercier sincèrement des conseils éclairés qu'il m'a constamment prodigués. Son enseignement, ses grandes connaissances théoriques et pratiques, son sens critique, resteront toujours pour moi un exemple.

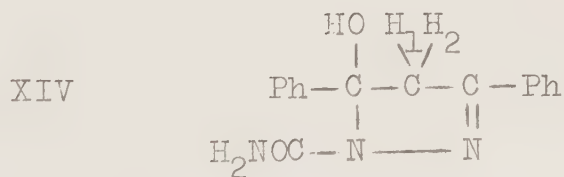
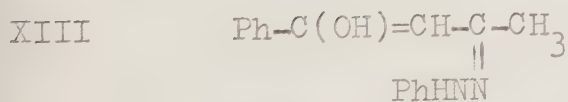
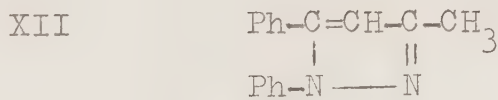
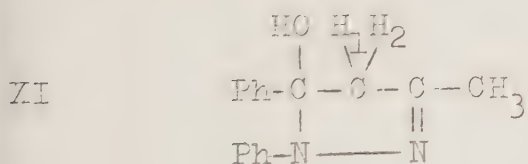
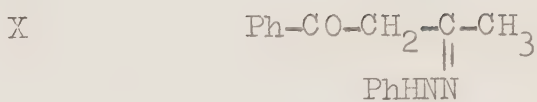
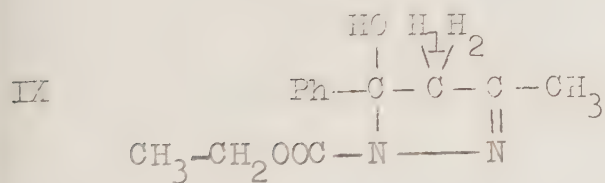
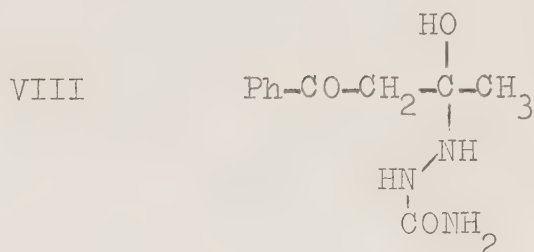
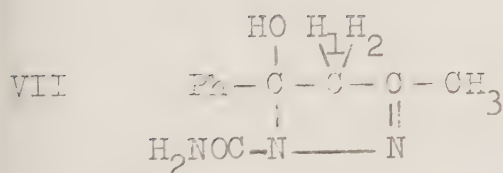
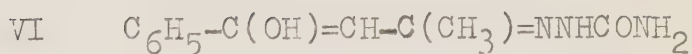
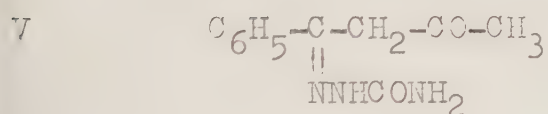
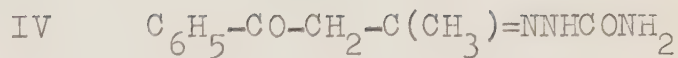
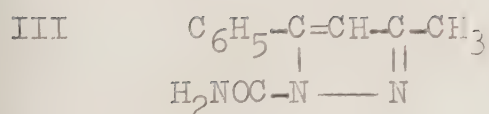
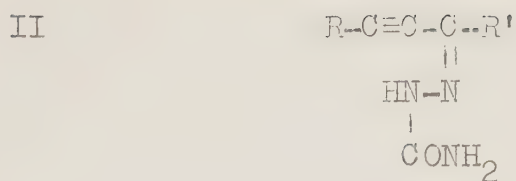
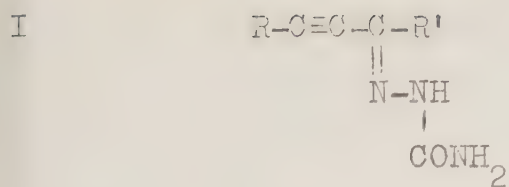
C'est au Laboratoire de Monsieur le Professeur PASCUAL VILA que ces recherches ont été réalisées. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma très respectueuse et très profonde gratitude.

Mes remerciements s'adressent aussi à Monsieur ELGUERO qui m'a si aimablement aidé.

Je tiens à exprimer ma gratitude à Monsieur ESTEBAN, ainsi qu'à tout le personnel de la microanalyse, pour la part qu'ils ont pris à la réalisation de ces recherches.

A tous mes Amis du Laboratoire, j'adresse mon amicale sympathie.

Afin de faciliter la lecture de la thèse,
nous indiquons à la suite les formules
générales employées dans ce travail.



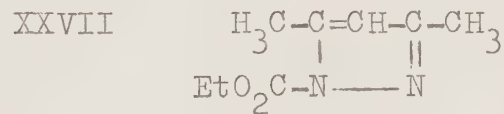
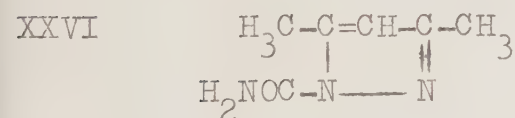
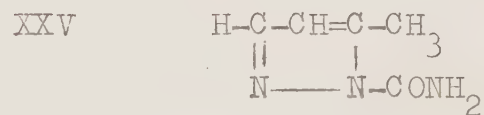
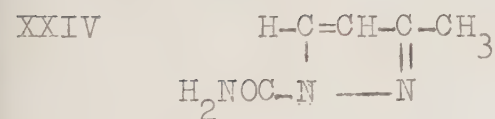
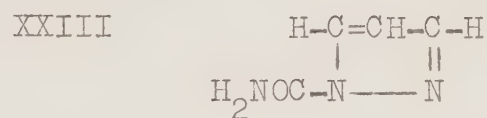
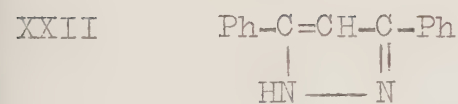
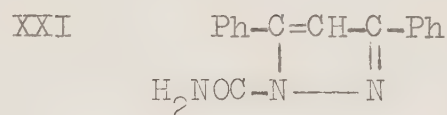
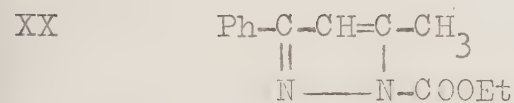
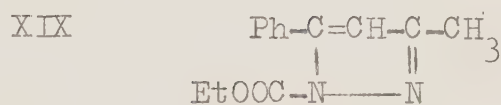
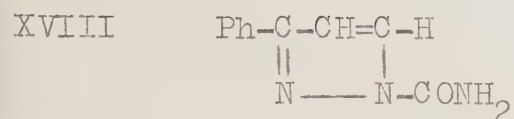
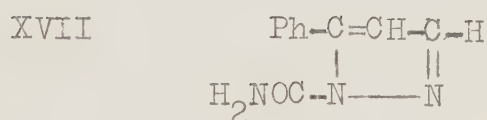
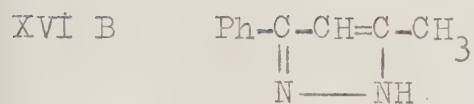
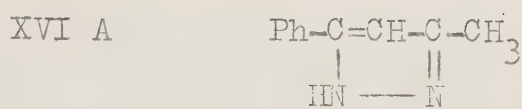
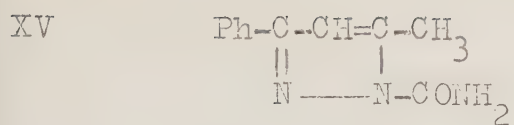


TABLE DES MATIERES

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	8
Ière PARTIE : Isolement et Identification de pro- ductis intermédiaires	11
1- Réaction de la benzoylacétone avec la semi- carbazine	13
2- Réaction de la benzoylacétone avec la carbé- toxyhydrazine	20
3- Réaction de la benzoylacétone avec la phényl- hydrazine	22
4- Réaction de la benzoylacétophénone avec la semicarbazide	28
5- Réaction de l'acétylacétone avec la semicar- bazide	31
6- Discussion générale des réactions précédentes	32
2ème PARTIE : Aromatisation, Transposition et Dé- carboxylation	36
1- Réaction de la benzoylacétone avec la semi- carbazine	39
1'- Réaction du benzoylacétaldéhyde avec la semi- carbazine	45
2- Réaction de la benzoylacétone avec la carbé- toxyhydrazine	47
3- Réaction de la benzoylacétone avec la phényl- hydrazine	49

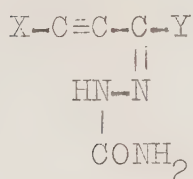
4- Réaction de la benzoylacétophénone avec la semicarbazide	51
5- Tableau des spectres RMN des pyrazoles et discussion du glissement chimique de l'hydrogène en position 4	53
FIGURES	57
PARTIE EXPERIMENTALE	66
γ -semicarbazone de la benzoylacétone	68
Carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 hydroxy-5 pyrazoline-2	68
Carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole	69
Carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole	70
Essais de décarboxamidation des composés III et XV	71
Essais spectroscopiques (UV) avec les composés IV, III et XV	71
Carbétotoxy-1 méthyl-3 phényl-5 hydroxy-5 pyrazoline-2	72
Carbétotoxy-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole	73
Carbétotoxy-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole	73
γ -Phénylhydrazone de la benzoylacétone	73
Diphényl-1,3 méthyl-3 hydroxy-5 pyrazoline-2	74
Carboxamido-1 diphényl-3,5 hydroxy-5 pyrazoline-2	75
Carboxamido-1 diphényl-3,5 pyrazole	76

Essais de décarboxamidation du carboxamido-1 di-	
phényl-3,5 pyrazole	76
Carbótoxy-1 diméthyl-3,5 pyrazole	77
CONCLUSIONS	78
BIBLIOGRAPHIE	82

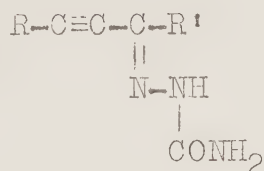
INTRODUCTION

Au cours de précédentes études où divers aldéhydes phénylpropioniques et la phényl-1 méthyl-3 propyne-1 one-3 furent étudiés (1,2), J. Castells et coll. (3) eurent l'occasion de préparer les semicarbazones correspondantes et d'obtenir leurs stéréoisomères syn et anti, pouvant ainsi effectuer une assignation univoque de configurations, grâce à l'étude, par spectroscopie ultraviolette (UV), du comportement de chaque paire d'isomères en présence d'hydroxyde de sodium.

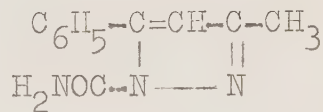
Le spectre UV de la solution éthanolique des isomères anti (I), ne subit pas de modification par addition d'alcali, alors que celui des isomères syn (III) évolue rapidement.



II



I



III

Pourtant, le spectre que l'on obtient finalement dans le cas de la semicarbazone anti de la phényl-1 méthyl-3 propyne-1 one-3, qui est celle qui a été

étudiée avec le plus de soin, ne correspond pas, ainsi que nous l'espérions initialement, à celui du méthyl-5 phényl-3 carboxamido-1 pyrazolo (III), mais à celui du méthyl-5 phényl-3 pyrazolo.

Cette observation a éveillé notre intérêt en ce qui concerne le comportement des N-carboxamido pyrazoles et nous a conduit à une nouvelle étude détaillée de la réaction de la benzoylacétone avec la semicarbazide. Dans cette réaction nous avons isolé deux produits intermédiaires antérieurs à la formation de l'anneau pyrazolique; ceci explique que nous ayons élargi l'objectif initial afin d'inclure la révision d'autres réactions de composés β -dicarbonylés avec des hydrazines substituées.

Dans l'intention de simplifier notre exposé, nous avons organisé la discussion de l'étude réalisée en deux parties: dans la première, nous étudions l'isolement et l'identification de composés intermédiaires, et dans la seconde les réactions d'aromatization, de transcarboxamidation et de décarboxamidation.

Pendant l'exposé qui va suivre nous désignerons les groupements : CONH_2 par X, COOC_2H_5 par Y, C_6H_5 par Ph et CH_3 par Me.

A moins que nous n'indiquions le contraire, les

spectres UV ont été déterminés en solution éthanolique, les spectres IR, en pastille de KBr, et les spectres RMN, en solution deutérochloroformique. L'expression "en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone" se rapporte à des solutions approximativement 0,001 M.

PREMIERE PARTIE

ISOLEMENT ET IDENTIFICATION DE PRODUITS INTERMEDIAIRES

Dans la Bibliographie il existe de nombreux exemples de réactions de composés β -dicarbonylés avec des dérivés monosubstitués de l'hydrazine, mais, en général, ces réactions s'utilisent pour la préparation "directe" de produits avec un anneau pyrazolique, sans que, depuis longtemps, personne n'ait prêté une grande attention à l'isolement et à l'identification de produits intermédiaires.

Tout au début de notre recherche nous avons observé que ces produits sont peu stables en solution. Nous avons donc adopté comme norme l'emploi de conditions opératoires qui conduisent à leur immédiate insolubilisation.

Nous pouvons indiquer également, avec un caractère général, que les points de fusion de nombre de substances ici décrites sont amples, peu définis, et dépendent de la vitesse de chauffage (probablement à cause de la transformation facile d'une substance à l'autre); ils ont donc peu de valeur comme critère d'identification ou de pureté. Pour ce motif, nous reproduisons les spectres infra rouges (IR) complets.

Les réactions étudiées sont les suivantes:

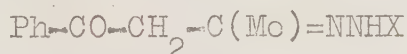
1.- Réaction de la benzoylacétone avec la semicarbazide.

- 2.- Réaction de la benzoylacétone avec la carbétoxyhydrazine.
- 3.- Réaction de la benzoylacétone avec la phénylhydrazine.
- 4.- Réaction de la benzoylacétophénone avec la semicarbazide.
- 5.- Réaction de l'acétylacétone avec la semicarbazide.

- 1.- Réaction de la benzoylacétone avec la semicarbazide

Les résultats de Posner (4) et de v. Auwers et Stuhlmann (5) (obtenus en travaillant à 60°) sont exposés dans la Deuxième Partie, car ils se réfèrent en réalité au comportement des N-carboxamido pyrazoles.

Michael et Ross (6), en opérant à 0° et en milieu hydro-alcoolique, ont isolé un composé, F. 127-8°, qu'ils considèrent comme la semicarbazone IV.



En réalité ces auteurs étaient uniquement intéressés par la réactionnabilité relative des groupements carbonyles α et γ (en relation avec le phényle), et, dans ce sens, leur conclusion est correcte: la réaction entre la benzoylacétone et la semicarbazide a lieu sur le carbonyle γ , si bien il est très probable que le composé qui en résulte ne possède pas la structure assignée par les

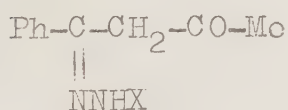
autours (voir plus loin).

Nous avons trouvé qu'en opérant à température ambiante et en milieu eau-dioxane, où la benzoylacétone n'est que partiellement soluble, le précipité change très rapidement d'aspect, se solubilise progressivement, la solution prend une teinte verdâtre, la reprécipitation s'initie et ne semble complète qu'au bout de cinq heures. Selon que l'on traite le mélange réactionnel après cinq minutes ou après cinq heures, on obtient, respectivement, un solide A, F. 130-6° ou un autre B, F. 131-4°, tous deux avec analyse correcte pour $C_{11}H_{13}N_3O_2$; c'est à dire de composition correspondante à une semicarbazone de la benzoylacétone, et dont les spectres IR et UV démontrent qu'il ne s'agit pas de formes dimorphes d'une même substance.

Pour confirmer avec sûreté que la séquence de réactions est bien: benzoylacétone + semicarbazide $\longrightarrow$ A $\longrightarrow$ B, il fallait établir que le composé B peut s'obtenir à partir du composé A, ce qui présenta initialement quelques difficultés car tous deux se cyclisent facilement pour donner le pyrazole. Finalement nous avons trouvé que le composé A ne se dissout pas, au début, dans l'acétone, mais lentement le précipité disparaît pour donner une solution claire au bout de quelques heures.

Une fois l'acétone éliminée on obtient le composé B. Nous avons également réussi à passer de A à B dans d'autres conditions.

Les spectres UV des composés A et B n'établissent pas de façon univoque leur structure, mais ils limitent les possibilités de formulation. Le composé A présente $\lambda_{\max}$ 237 en solution saturée dans l'éther et 240 m μ (ϵ 12900) avec une faible absorption entre 300 et 350 m μ , plus importante que dans l'éther; et le composé B, $\lambda_{\max}$ 232 (ϵ 9750), dans l'éther et 230 m μ (ϵ 12250). Ces absorptions sont semblables à celles de la semicarbazone de l'acétone (224 m μ , ϵ 11550) (ref. 7) et de la cyclohexanone (228 m μ , ϵ 10700) (ref. 7); et elles sont beaucoup plus hypsochromes que celle de la semicarbazone de l'acétophénone (273 m μ , ϵ 16300) (ref. 7); éliminant ainsi la possibilité qu'un des deux composés soit la semicarbazone V.



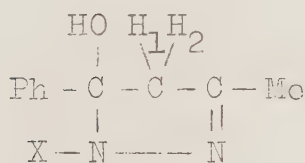
V



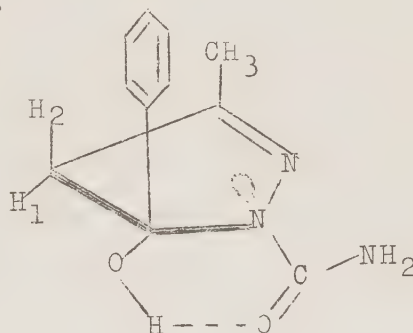
VI

Nous devons écarter également la formule énol VI, qui devrait absorber de façon beaucoup plus bathochrome.

Les spectres IR des composés A et B que nous donnons dans les Fig. 1 et 2, respectivement, ont peu d'utilité dans l'assignation de structures. Le spectre de résonance magnétique nucléaire (RMN) de A en solution deutérochloroformique n'a pu être déterminé à cause de son insolubilité, mais celui de B (Fig. 3) a été très intéressant dans le sens qu'il nous a fourni la clef pour l'élucidation de sa structure. En particulier, entre 6,5 et 7,5 τ on observe un quadruplet d'un système AB, qui, d'après nous, ne peut être dû qu'aux hydrogènes H_1 et H_2 d'une structure de cyclosemicarbazone, VII⁺.



VII

VII⁺

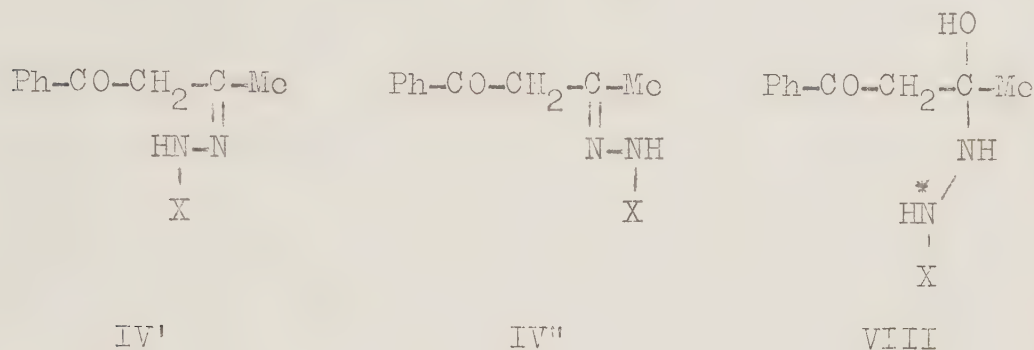
⁺ Le terme cyclosemicarbazone ici employé pour désigner la semicarbazone cyclique de même composition que la semicarbazone ouverte, ne doit pas être confondu avec celui employé par d'autres auteurs (4,8) pour désigner des carboxamido pyrazoles formés "directement" dans la réaction.

Dans cette structure le blindage des deux hydrogènes est différent, car l'un se trouve en position cis par rapport au groupement hydroxyle et l'autre en position trans par rapport au groupement phényle (VII'), raison par laquelle ils présentent différent glissement chimique. La constante de couplage est $J_{1,2} = 18$ c/s, valeur admissible pour deux gem-hydrogènes (cf.ref.9).

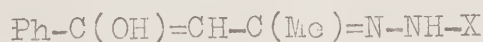
La stabilité de la molécule doit être renforcée par l'existence d'une liaison hydrogène entre l'hydroxyle et le carbonyle amidique, dans la forme indiquée en VII'. Le spectre IR en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone appuie cette hypothèse, car l'hydroxyle paraît absorber vers 3500 cm^{-1} , quoique la présence simultanée de bandes dues à N-H "stretching" (à 3521 et 3401 cm^{-1}) nous oblige à utiliser cette donnée avec certaines réserves. L'assignation des autres pics du spectre RMN, confirmée par la courbe d'intégration, ne mérite pas de commentaire détaillé, et nous la donnons dans la Fig. 3.

Une fois la structure du composé B établie, nous assignons au composé A la structure normale de semicarbazone IV, et par la facilité de cyclisation à l'isomère VII, nous considérons probable que sa stéréochimie soit représentée par IV'; quoique cette assignation ne peut

être considérée comme définitive jusqu'à ce qu'une étude spectroscopique (RMN) détaillée (cf. ref. 10) soit réalisée.



Nous avons essayé de détecter la présence, dans le mélange réactionnel, de la semicarbazone stéréoisomère IV'', sans résultat. Nous pouvons avancer l'explication suivante; dans le composé intermédiaire VIII, l'interaction incipiente entre le CO et le NH^{*} (bien par formation de liaison hydrogène bien par attaque nucléophile de N au C carbonyle), conditionne la stéréochimie de la liaison C=N qui se formera au stade suivant de la déshydratation. Comme nous l'avons déjà dit, dans le spectre UV du composé A, on observe une légère absorption entre 300 et 350 m μ (ϵ 2000) que nous attribuons à la présence de la forme énol VI.



VI

Alors que le spectre UV de la solution dans l'éther ne varie pas avec le temps, celui de la solution éthanolique évolue progressivement et au bout de trois jours il est très semblable à celui du dérivé cyclique, ce qui confirme le passage facile de IV à VII.

Les résultats exposés, confirmés par ceux des autres séries étudiées, démontrent que la cyclosemicarbazone est l'isomère le plus stable et c'est probablement le composé qu'avaient obtenu Michael et Ross (6).

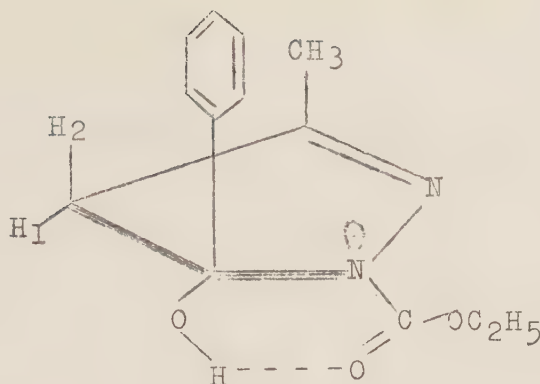
Comme pour tant d'autres cas analogues, il reste à établir si la cyclisation a lieu à partir de la forme cétone de la semicarbazone ouverte IV, ou bien à partir de la forme énol VI; c'est là un problème de type général qui réclame une nouvelle étude attentive.

2.- Réaction de la benzoylacétone avec la carbotoxyhydrazine

Cette réaction a été étudiée par v. Auwers et Dietrich (11), qui isolèrent une "carbotoxyhydrazone", F. 104-5°.

Profitant de l'expérience acquise dans la réaction avec la semicarbazide, nous avons essayé, sans résultat, d'isoler deux dérivés. Le seul composé que nous ayons obtenu (rend. 47%), F. 103-9°, est (très probablement) le même qu'avaient obtenu v. Auwers et Dietrich. Le spectre RMN (Fig. 4) présente à nouveau le quadruplet d'un système AB entre 6,4 et 7,4 τ ($J = 18$ c/s), qui établit pour le composé la structure de carbotoxy-cyclohydrazone IX; structure qui s'accorde bien avec les spectres UV (λ_{max} 211 m μ , ϵ 12250) et IR (Fig. 5).

Le spectre IR en solution dans le tétrachlorure de carbone (cellule de 2 cm) présente une bande d'hydroxyle uniquement à 3500 cm^{-1} , ce qui indique la présence exclusive de la forme IX', où la molécule se trouve stabilisée par une liaison hydrogène intramoléculaire.



IX'

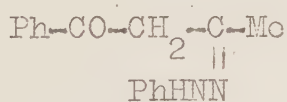
Le spectre IR a ici beaucoup plus de valeur que dans le cas du dérivé carboxamido VII, car il n'y a pas de bandes N-H qui puissent interférer l'absorption "stretching" du O-H.

Dans le spectre RMN de la Fig. 4 nous attribuons le pic à 5,43 τ à l'hydrogène hydroxylique car il disparaît lorsqu'on agite l'échantillon avec D₂O. Nous avons également indiqué comme hydroxylique le pic, de faible intensité, à 8,20 τ , qui disparaît aussi lorsqu'on ajoute D₂O et dont l'origine n'a pas été déterminée.

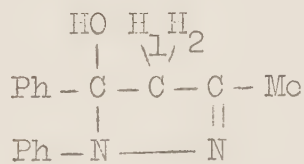
3.- Réaction de la benzoylacétone avec la phénylhydrazine

Déjà en 1885, Fischer et Bülow (12 a) isolèrent un produit intermédiaire dans la réaction entre la benzoylacétone et la phénylhydrazine, que postérieurement (12 b) Fischer indique avoir pu obtenir sous forme cristalline, F. 105-10°, et dont l'analyse correspondait à celle d'une phénylhydrazono de la benzoylacétone.

Claisen (13) et v. Auwers et Stuhlmann (5) étudièrent également la réaction et ces derniers indiquent que le point de fusion du composé est assez variable, acceptant comme représentatif 150-3°, et mentionnent la possibilité que la structure soit X ou XI sans arriver à une conclusion définitive.



X

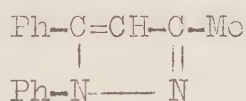


XI

Dans des conditions opératoires comparables à celles des auteurs cités, nous avons obtenu (rend. 60%) une "phénylhydrazono", F. 105-34°, qui à l'état solide (surtout lorsqu'elle est très pure) est stable pendant

des semaines. Le spectre IR du composé (Fig. 6) ne présente pas de groupement carbonyle, ce qui démontre qu'il possède la structure de phényl-cyclohydrazono XI; le spectre UV (λ_{max} 271 m μ , ϵ 12700) est satisfaisant pour cette structure.

La détermination du spectre RMN en solution dans le deutérochloroforme a présenté de sérieuses difficultés car, malgré l'emploi de solvant soigneusement neutralisé, le composé se solubilise avec aromatisation simultanée: le spectre de la solution qui en résulte est celui du diphényl-1,5 méthyl-3 pyrazole XII (voir plus loin).



XII

Après de nombreux essais, nous avons réussi à obtenir un spectre du composé aromatisé partiellement, en ajoutant de la phénylhydrazine au deutérochloroforme et en opérant rapidement (l'enregistrement se termina 5 min après avoir préparé la solution). Dans le spectre on peut observer que les hydrogènes H_1 et H_2 ne donnent pas de système AB, mais ils absorbent à 6,85 τ , position satisfaisante si l'on compare avec le centre du quadruplet dans les composés précédents. En tenant compte de l'évo-

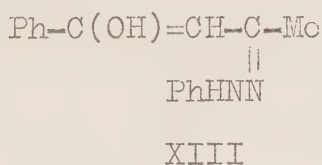
lution du spectre, le pic à 7,90 τ est attribué au méthyle du composé, alors que le pic à 7,60 τ est attribué au méthyle du pyrazole.

En solution dans la deutéroacétone, le spectre évolue initialement, mais semble se stabiliser au bout de quelques minutes; d'autre part, la solution, incolore au début, prend une couleur jaune. Dans la Fig. 7 nous reproduisons le spectre RMN au bout de 10 min. (le pic à 7,20 τ est dû à l'humidité, comme nous l'avons observé dans d'autres cas). La différence la plus nette par rapport au spectre initial réside dans le fait que l'intensité des pics à 2,92 et 3,00 est supérieure. L'assignation des pics, que nous indiquons dans la Fig. 7, est appuyée par le fait que lorsqu'on agite l'échantillon avec D_2O le pic à 4,30 τ disparaît (tout comme le pic à 7,20 τ). L'irrégularité du pic à 7,93 τ (méthyle) pourrait être due au couplage du méthyle avec le méthylène, quoiqu'il existe la possibilité qu'elle soit due à la présence de la phénylhydrazone ouverte, comme nous l'indiquerons plus loin; la couleur de la solution aurait en ce cas la même cause.

En effectuant la réaction de la benzoylacétone avec la phénylhydrazine dans des conditions extrêmement dou-

ces, nous avons réussi à isoler la phénylhydrazono ouverte X. Le spectre IR reproduit dans la Fig. 8 correspond au composé pratiquement pur, obtenu lors d'une opération que nous n'avons pas su reproduire. Normalement nous avons isolé des mélanges plus impurifiés par la phényl-cyclohydrazono. Toutes les tentatives de recristallisation ou de purification de la phénylhydrazono ouverte nous ont conduit à des mélanges encore plus riches en phényl-cyclohydrazono.

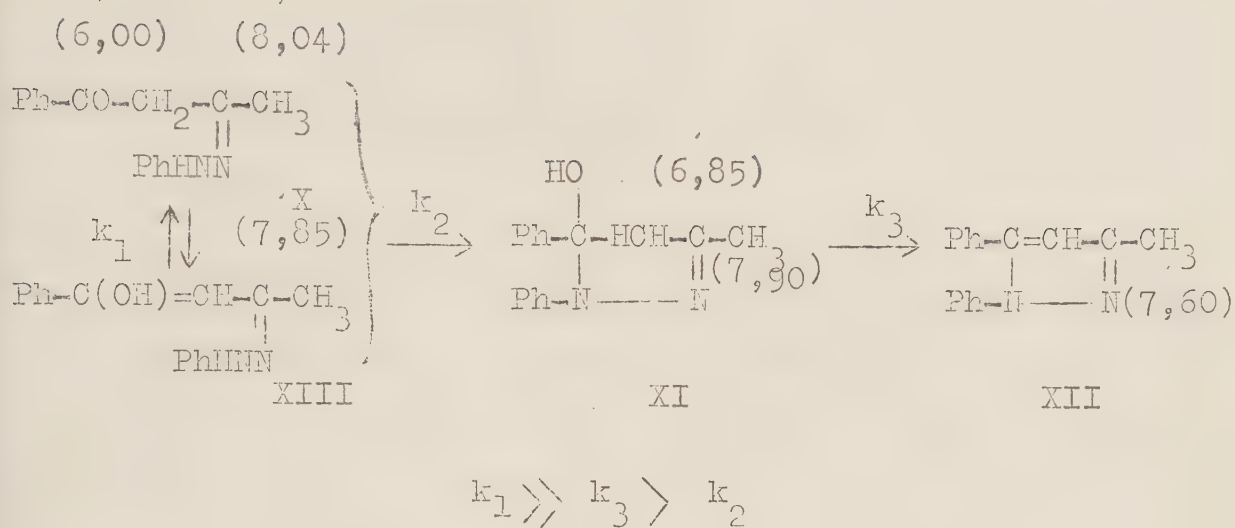
La bande aigue due à la vibration du carbonyle à 1680 cm^{-1} (pastille de KBr) indique que la phénylhydrazono ouverte existe - du moins à l'état solide - sous la forme cété X, et non pas sous la forme énel XIII.



Le spectre RMN du mélange riche en phénylhydrazono ouverte, évolue rapidement avec le temps et il est intéressant sous divers points de vue. Dans le spectre enregistré immédiatement après avoir préparé la solution (Fig. 9 a), en plus des pics du pyrazolo XII (7,60%) et de la phényl-cyclohydrazono XI (6,85 et 7,90%), on obser

ve seulement des pics à 6,00 et 8,04 μ , qui peuvent être attribués sans aucun doute (et en concordance avec le spectre IR) à la forme cétone de la phénylhydrazone ouverte. Nous rappelons que le mélange étudié a été obtenu par précipitation et que par conséquent il ne représente pas un mélange en équilibre. L'interprétation que nous donnons de l'évolution du spectre, se résume dans le tableau qui va suivre, où l'on signale également les glissements chimiques que nous prenons comme référence (l'attribution du glissement chimique 7,85 μ , au groupement méthyle de XIII découle de la propre interprétation).

Dans les premiers stades de l'expérience, nous observons (Fig. 11 b,c) que la forme cétone de la phénylhydrazone ouverte, s'équilibre rapidement (k_1) avec la forme énol (apparition d'un pic à 7,85 et diminution des pics à 8,04 et 6,00), en même temps qu'augmente la proportion du pyrazole (pic à 7,60) (et pic à 8,4 que nous attribuons à l'eau formée), au détriment de la phénylcyclohydrazone (diminution du pic à 7,90). Ce dernier pas (k_3) continue sa progression plus rapidement que le passage (k_2) de la phénylhydrazone ouverte (mélange cétone-énol) à la forme cyclique (Fig. 9 d, e, f). Il arri-



vo donc un moment (Fig. 9 g) où l'on observe seulement le pyrazole et le mélange ceto-énol, pour arriver finalement au pyrazole pur (Fig. 9 h).

Nous devons encore signaler qu'en mélange avec la phénylhydrazone ouverte, la phényl-cyclohydrazone s'aromatise plus lentement que lorsqu'elle s'étudie seule; ce qui peut être dû au fait que la première neutralise l'acidité du milieu.

Afin de confirmer les résultats antérieurs, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier l'évolution du spectre RMN de la solution, dans le deutérochloroforme, d'un mélange équimolaire de phénylhydrazine et de benzoylacétone, mais dans ces conditions nous observons uniquement la formation de pyrazole.

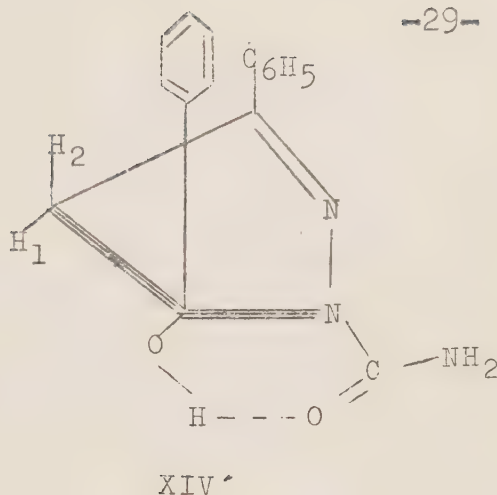
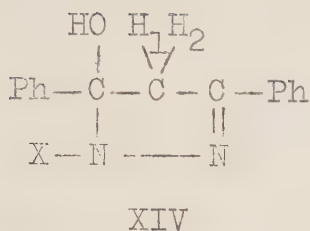
4.- Réaction de la benzoylacétophénone avec la semicarbazido

Wisliconus (14) donne comme semicarbazone de la benzoylacétophénone un composé, F. 205°, qui doit être probablement le carboxanido-1 diphényl-3,5 pyrazolo (voir plus loin).

Posner (4) indique que la réaction est difficile et qu'il ne réussit à isoler que le diphényl-3,5 pyrazolo.

L.A. Pavlova et coll. (15) disent obtenir le carboxanido pyrazolo dans une réaction d'identification de la benzoylacétophénone.

En opérant à température ambiante et en prolongeant la réaction pendant une semaine, nous avons obtenu un composé d'analyse correcte pour la semicarbazone (rend. 43%, par rapport à la cétone qui a réagi), F. 175-84°. Le spectre RMN (Fig. 10) présente le quadruplet d'un système AB ($J = 18$ c/s) entre 6 et 7 τ , ce qui démontre que le composé est en réalité la cyclosemicarbazone XIV.



L'assignation des pics restants est donnée dans la Fig. 10 (le pic à 7,83 est dû à une impureté car il n'apparaît pas dans le spectre d'autres échantillons). Nous attribuons les pics à 5,02 et 8,29 τ à de l'hydrogène hydroxylique, car ils disparaissent lorsqu'on agit avec D_2O . Dans ce cas également nous pouvons formuler des considérations analogues à celles indiquées pour le composé IX, car la bande hydroxylique, en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone apparaît, dans le spectre IR, vers 3500 cm^{-1} , et par conséquent on peut assigner au composé la forme stéréochimique XIV'.

D'autre part dans le spectre IR on observe une seule bande de carbonyle à 1684 cm^{-1} en opposition avec le spectre en pastille de KBr (Fig. 11), où la bande est dédoublée. Cette différence n'est pas très surprenante car le dédoublement de bandes dans le spectre IR de pro-

duits à l'état solide, se trouve assez fréquemment dans le travail spectroscopique (16).

Le spectre UV du composé (λ_{max} 286 m μ , ϵ 29400) est d'accord également avec la structure XIV; la semicarbazone de l'acétophénone présente (7) λ_{max} 273 m μ , ϵ 16300.

Dans cette réaction nous n'avons pas réussi à isoler la semicarbazone ouverte, ce qui n'est pas étonnant car la réaction entre la benzoylacétophénone et la semicarbazide est très lente et la vitesse de cyclisation de la semicarbazone ouverte doit être plus grande que celle de sa formation, ce qui rend impossible son isolement.

5.- Réaction de l'acétylacétone avec la semicarbazide

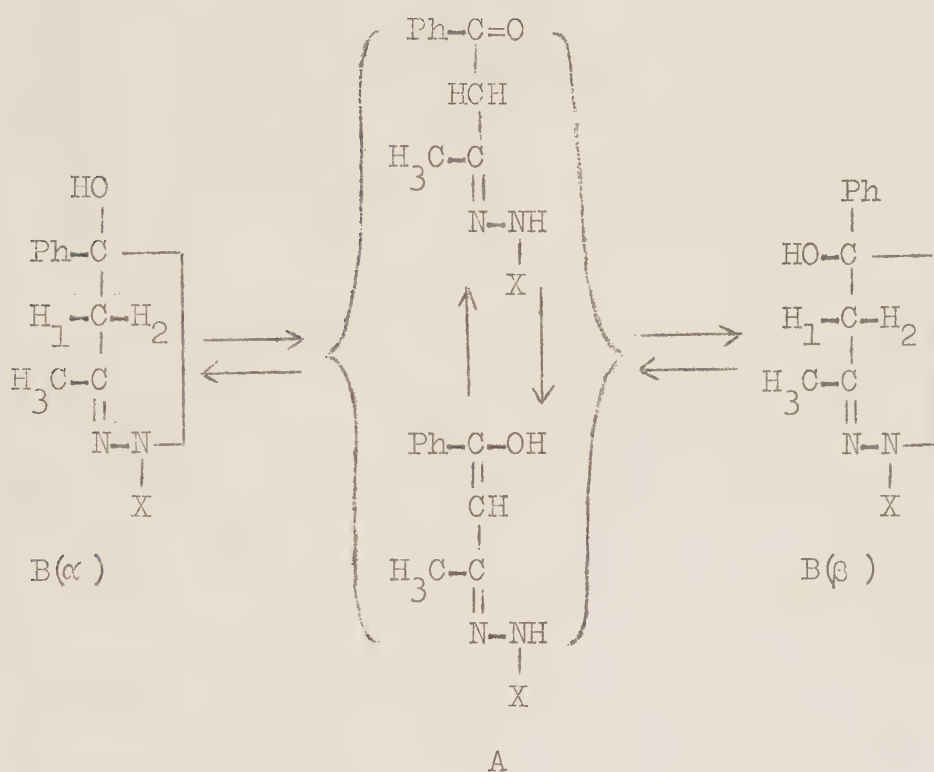
Bien que nous ayons effectué plusieurs essais, la réaction nous a toujours conduit directement à l'isolement de carboxanido-1 diméthyl-3,5 pyrazole, comme l'indiquent d'autres auteurs (17).

6.- Discussion générale des réactions précédentes

En résumant tout ce qui a été exposé, nous arrivons à la conclusion qu'en travaillant dans des conditions douces, "normales", dans les réactions entre les β -benzoylcétones et les dérivés de l'hydrazine, il est possible d'isoler des composés antérieurs à la formation de pyrazole; ces composés ont la structure de cyclohydrazones. Les produits initiaux de la réaction sont, pourtant, les hydrazones ouvertes, qui se cyclisent très facilement et dont l'isolement, lorsqu'il est possible, exige des conditions opératoires très contrôlées.

Ces faits se rationalisent par comparaison avec la situation qui se présente dans les sucres, car, d'une certaine façon, les hydrazones ouvertes (A) peuvent se comparer avec les formes carbonylées des sucres, et les cyclohydrazones (B), avec les formes hémil-acétal cyclisées, qui, comme nous savons, sont les plus stables. Par analogie, les formes cyclisées devraient pouvoir présenter deux isomères α et β , qui pourraient être en équilibre par l'intermédiaire de la forme ouverte, qui à son tour présentera un équilibre ceto-énol. Si

nous considérons que le substituant X se trouve dans le plan de l'anneau, les formes B(α) et B(β) sont simplement des antipodes optiques.



Les spectres RMN des formes cyclisées des composés où la liaison hydrogène est possible entre l'hydroxyle et le substituant X (X = CONH₂, COOEt; formules VII', IX' et XIV'), montrent que, en équilibre, la proportion de la forme ouverte est, en tout cas, très faible. Dans ces substances, les hydrogènes H₁ et H₂ absorbent diffé-

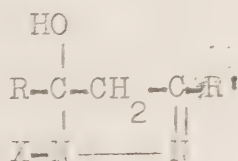
rennent et donnent un système AB. Ceci indique que la vitesse de "mutarotation" est faible, car, dans l'isomérisation, H_1 de la molécule B(α) se transforme en H_2 de la molécule B(β) et viceversa. D'après le principe d'incertitude de Heisenberg, on calcule que la vie moyenne des molécules doit être supérieure à 1/200s, car le glissement chimique entre H_1 et H_2 (séparation entre les centres de gravité des doublets du système AB) est approximativement de 20 c/s.

Dans la cyclohydrazone XI ($X = C_6H_5$) il n'existe pas de possibilité de liaison hydrogène et dans le spectre RMN on n'observe pas de système AB; la variation du spectre, tout comme l'apparition de couleur (dans la deutéroacétone) indiquent la présence de la forme ouverte. Etant donné que le voisinage chimique de H_1 et de H_2 , dans ce composé, est tellement analogue à celui des composés VII, IX et XIV, il semble logique d'accepter que la cause de la non apparition d'un système AB est due à la vitesse de l'équilibre entre les formes B(α) et B(β), qui conduit à la non différenciation spectrale de H_1 et H_2 . Si nous admettons que le glissement chimique entre H_1 et H_2 est, ici aussi, comme dans les autres cyclohydrazones, de l'ordre de 20 c/s, la vie moyenne des molécules serait inférieure à 1/200 s. Pourtant cette conclu-



sion doit être considérée comme provisoire jusqu'à ce que le spectre, qui jusqu'à présent n'a été déterminé que dans la deutéroacétone et le deutérochloroforme, ne soit effectué également dans d'autres solvants (comme le DMS et le benzène) afin d'établir définitivement que l'apparition d'une seule bande ne provient pas d'une coïncidence des glissements chimiques.

L'analogie établie avec les sucres, fait paraître logique l'isolement et la (relative) stabilité des cyclohydrazones. Mais le fait semble surprenant si l'on tient compte que leur structure d'hydroxy-5 pyrazolines-2 non substituées en position 4 correspond à celle de composés "hydrato-aromatiques", habituellement considérés comme non isolables



à cause de leur tendance à s'aromatiser, et dont il semble exister très peu d'exemples dans la Bibliographie. Nous mentionnerons une hydroxy-4 pyrazoline décrite récemment (18)



DEUXIEME PARTIE

AROMATISATION, TRANSPOSITIONS ET DECARBOXAMIDATION



Comme nous pouvions l'espérer vue leur structure et d'après la Bibliographie et les commentaires de la partie précédente, toutes les cyclohydrazones décrites se déshydratent facilement pour donner les pyrazoles correspondants, soit par chauffage, soit par traitement doux avec un acide. Dans certains cas, comme pour la phényl-cyclohydrazone XI, les vapeurs acides qui existent souvent dans l'atmosphère du laboratoire (5) ou l'acidité de certains solvants (expérience propre), suffisent pour catalyser la deshydratation.

En principe, à partir de cyclohydrazones possédant la structure d'hydroxy-5 pyrazoline-2, il est logique d'espérer qu'il se forme les phényl-5 pyrazoles. Pourtant nous savons que lorsque le N-substituant est le groupe carboxamido, il existe la possibilité que ce dernier se transpose facilement et qu'il vienne occuper une position moins encombrée (19); et, suivant la façon d'opérer, le produit isolé peut ne pas être le produit formé initialement. Il est possible également, que, par attaque du solvant, on obtienne le pyrazole décarboxamidé.

En tenant compte des considérations antérieures, nous avons, de façon générale, effectué les réactions de déshy-



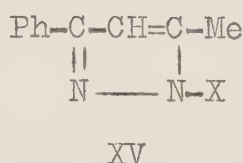
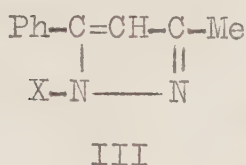
dratation des cyclohydrazones dans des conditions telles que le pyrazole formé précipite immédiatement, écartant ainsi la possibilité de réactions ultérieures.

Afin de simplifier, nous avons conservé pour les Sections suivantes le même titre que pour la Première Partie (Réaction de la benzoylacétone avec la semicarbazide, etc.), bien qu'en réalité nous ayons opéré avec les cyclohydrazones déjà isolées.

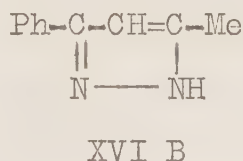
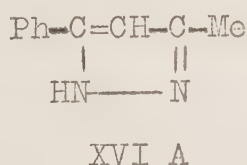


1.- Réaction de la benzoylacétone avec la semicarbazide

Dans la réaction de la benzoylacétone avec la semicarbazide, dans l'éthanol dilué à 60°, Posner (4) avait obtenu un N-carboxamido pyrazole, F. 154-6°, auquel il assigna la structure XV.



v. Auwers et Stuhlmann (5) avaient obtenu le même composé, mais, connaissant déjà mieux la réaction des β -benzoylcétones avec la semicarbazide, ils considèrent qu'il est préférable de lui assigner la structure III; quoique, en tenant compte de la facile transposition du groupement carboxamido observée dans d'autres séries (19), ils concluent que la structure proposée par Posner pourrait être correcte. Ils indiquent, par ailleurs, qu'au cours de la réaction il se forme le pyrazole décarboxamidé XVI (forme





prototropique A ou B) en quantité, ainsi que la bis-semicarbazone.

Michael et Ross (6) ont trouvé que la "semicarbazone" qu'ils ont isolé, se cyclise facilement pour donner un carboxamido pyrazole, F. 161°, qu'ils formulent comme III, sans faire référence aux travaux de v. Auwers et coll. Simultanément, ils obtiennent le pyrazole décarboxamidé.

Nous avons trouvé, qu'à partir de la cyclosemicarbazone VII, de même qu'à partir de la semicarbazone ouverte IV, on obtient par traitement doux avec l'acide chlorhydrique, un composé $C_{11}H_{11}N_3O$, F. 148-51°, que nous formulons, par sa formation, ses propriétés spectrales et ses transformations, comme carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole (III). Dans ces conditions opératoires nous n'observons pas de composé isomérisé ou décarboxamidé.

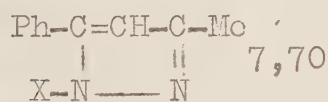
Le carboxamido pyrazole III, chauffé à reflux dans le benzène absolu (19b), se transpose quantitativement à un nouveau carboxamido pyrazole, F. 143-7°, que, par conséquent, nous formulons comme carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole (XV). Nous avons déjà obtenu antérieurement ce carboxamido pyrazole en effectuant la réaction entre la benzoylacétone et la semicarbazide dans des conditions



moins contrôlées que les décrites; c'est probablement cet isomère qui a été décrit par d'autres auteurs.

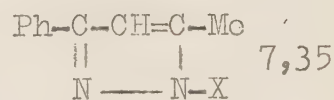
Les spectres IR des deux carboxamido pyrazoles (III, Fig. 12; XV, Fig. 13) ne sont pas utiles pour l'assignation de structures, mais ils permettent facilement leur identification et contrôle de pureté. Nous indiquerons qu'à cause de l'effet inducteur du substituant pyrazolure - qui rappelle un pseudohalogène - le carbonyle amidique de ces composés subit un fort glissement hypsochrome par rapport aux semicarbazones, et présente une absorption à 1754 pour III et à 1748 cm^{-1} pour XV (solution diluée dans le tétrachlorure de carbone). Les pics observés dans les spectres RMN s'indiquent à la suite:

2,55(a) 3,82



III

2,2 et 2,6(b) 3,52



XV

(a) pic aigu; (b) multiplets

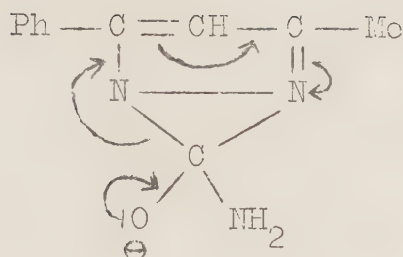
Les positions des groupements méthyle correspondent bien à ce que nous attendions (cf. 19c) et constituent la confirmation des structures assignées. L'absorption des hydrogènes benzéniques est très différente dans les deux



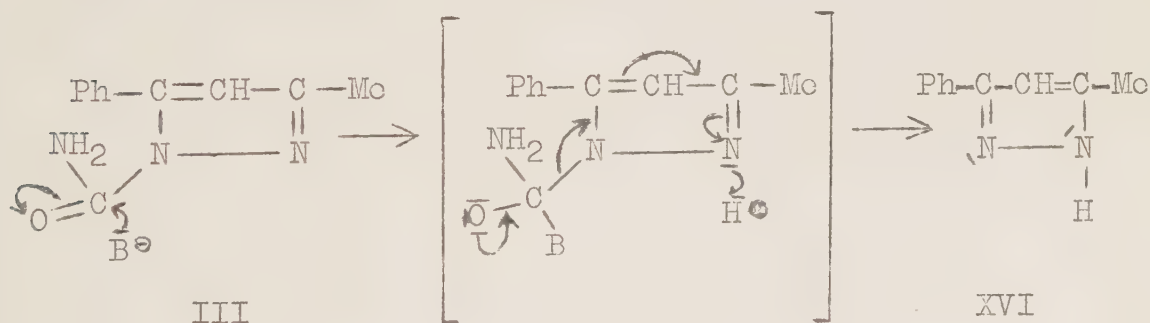
composés : dans le composé III ils donnent un seul pic aigu, intense, tandis que dans le composé XV on observe deux multiplets du type rencontré dans l'acétophénone (20a) et d'autres systèmes conjugués. Cette absorption différente rappelle celle qui se présente dans le cis- et trans-stylobène (20b) et doit avoir son origine dans l'encombrement stérique du composé III, qui empêche la coplanarité du groupement phényle et du pyrazole, avec suppression de la conjugaison. Ces conclusions sont confirmées par les spectres UV et s'étendent à d'autres séries parallèles que nous commenterons plus loin.

Dans le spectre UV, le carboxamido pyrazole III présente $\lambda_{\max}^{244}$ (ϵ 15900) dans l'éther et 244 (ϵ 15400) qui varie avec le temps; le carboxamido pyrazole XV présente $\lambda_{\max}^{263}$ m μ (ϵ 24900). Par conséquent, même le dérivé III absorbe de façon plus hypsochrome que le pyrazole dècarboxamidé XVI ($\lambda_{\max}^{251}$ m μ , ϵ 15600), ce qui confirme l'encombrement stérique déjà signalé, où, par ailleurs, doit se trouver l'origine de la "driving-force" qui est la cause de la transposition facile, dans un milieu aprotique, de III à XV. Nous essayons de formuler cette transposition, comme ayant lieu à travers de l'état de transition,





c'est à dire, par l'attaque nucléophile du deuxième atome d'azote sur le carbonyle amidique. Sans aucun doute, la réaction pourrait avoir lieu également par un mécanisme intermoléculaire, étant donné que les azolides sont de bons agents d'acylation (cf. ref. 21); un travail où divers dérivés du pyrazole et de l'imidazole seront étudiés, est envisagé au Laboratoire afin d'éclaircir cette question. Dans un milieu protique, comme l'éthanol, à température ambiante, la transposition se voit devancée par l'attaque du solvant, avec élimination du groupement carboxamido et formation du pyrazole XVI.



Des réactions analogues de N-déacylation ont été étudiées avec détail par F. L. Scott et coll. (21).

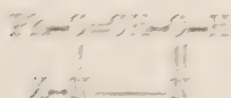


Le procès peut se suivre facilement par spectroscopie UV : alors que le spectre UV de XV ne s'altère pas avec le temps, celui de III (Fig. 14) évolue progressivement, pour donner finalement, après 24 heures, une courbe superposable avec celle du méthyl-3(5) phényl-5(3) pyrazole (XVI).

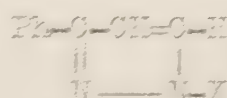
Par chauffage à reflux, dans l'éthanol, pendant deux heures, le carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole (III), tout, comme le carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole (XV) se décarboxamident pour donner le pyrazole XVI (identifié par son point de fusion et ses spectres UV et IR). Si nous faisons durer le traitement de l'isomère III pendant une heure seulement, nous isolons un mélange de XV et de XVI, ce qui démontre que lorsque la température augmente, la vitesse de transposition augmente plus rapidement que celle de décarboxamidation, puisqu'à température ambiante (Fig. 14) il n'existe pas d'indice de formation de XV.

11. - Étude de la configuration des isomères

À l'occasion du travail portant sur les carboxamido-
éthyl phényl pyrazoles, que nous venons d'exposer, nous
avons effectué l'étude spectroscopique du carboxamido-1
phényl-5 pyrazole XVII, et du carboxamido-1 phényl-3 py-
razole XVIII, préparés au laboratoire (22),



XVII



XVIII

afin de confirmer les résultats de v. Auwers et Ottens
(19 b). Ces auteurs donnent pour ces deux composés, les
points de fusion 133-42 et 142-32, respectivement, mais
nos échantillons présentent F. 132-42 (avec transforma-
tion cristalline à 118-202) et 132-52. La façon la plus
sûre de distinguer les deux isomères c'est par consé-
quent leur spectre IR (XVII, Fig. 15; XVIII, Fig. 16).

Les spectres UV confirment les structures accep-
tées. Le pyrazole XVII présente λ_{max} 239 (ϵ 17800), et
le spectre varie rapidement avec le temps, avec un dé-
placement bathochrome et hyperchrome du maximum, qui se



situe finalement à 249 m μ , position de λ_{max} pour le phényl-3 pyrazole. Le pyrazole transposé XVIII, présente λ_{max} 262 m μ (ϵ 24600), sans que le spectre se modifie avec le temps.

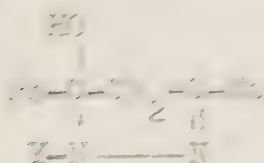
Dans la région benzénique, les spectres RMN des deux isomères sont totalement analogues à ceux des composés avec groupement méthyle : pic aigu dans le spectre de XVII et deux multiplets centrés à 2,15 et 2,55 dans le spectre XVIII.

L'hydrogène en position 3 de l'isomère XVII absorbe à 2,35 τ alors que l'hydrogène en position 5 de XVIII absorbe à 1,70 τ , ce qui indique le puissant effet de déblindage du groupement carboxamido. Par couplage avec l'autre hydrogène le pic apparaît scindé en doublet, qui, pour XVIII, est plus accusé et présente une constante de couplage (~ 3 c/s) plus grande que pour XVII, ce qui corrobore à nouveau le fait que la constante de couplage $J_{4,5}$ soit supérieure à $J_{3,4}$ (cf. 19 c). L'absorption de l'hydrogène en position 4 sera commentée dans une autre Section.



2.- Structure de la carbétoxyhydrazone avec la carbétoxyhydrazine

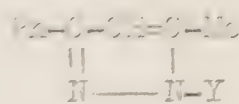
De même que v. Amers et Dietrich (11), nous avons trouvé que la carbétoxyhydrazone isolée dans la réaction qui porte la même vitre, et dont dans la Première Partie nous avons démontré qu'elle possède la structure de carbétoxy-cyclohydrazone IX, s'aromatise facilement par traitement acide, en donnant le carbétoxy-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole XIX, F. 49-51° (lit. (11), F. 50-1 ou 65-6°).



IX



XIX



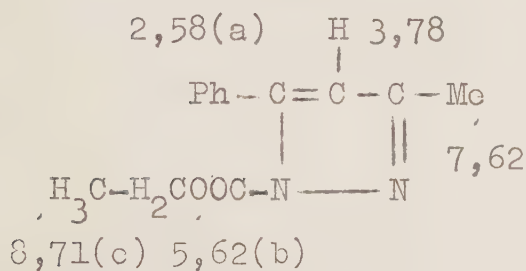
XX

Les caractéristiques spectrales confirment la structure acceptée. L'étude comparative avec l'isomère transposé, le carbétoxy-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole, F. 72-4° (lit. (5), F. 73-4°), que nous avons préparé (5) par réaction du méthyl-3(5) phényl-5(3) pyrazole avec le chloroformiate d'éthyle, est particulièrement intéressante. Les différences observées sont parallèles à celles indiquées pour les dérivés N-carboxamide correspondants.

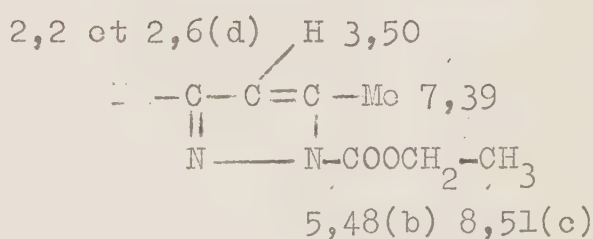
Spectres IR : XIX, Fig. 17; XX, Fig. 18. Les spectres en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone présentent des bandes de carbonyle à 1754 et 1745 cm^{-1} , respectivement.

Spectres UV : XIX, λ_{max} 241 (ϵ 14900); XX, λ_{max} 261 m μ (ϵ 19400).

Les spectres RMN se résument ci-dessous:



XIX



XX

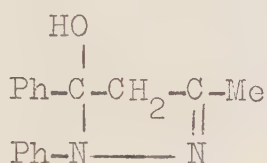
(a) pic aigu; (b) centre du quadruplet ($J = 7$ c/s); (c) centre du triplet ($J = 7$ c/s); (d) multiplets.

Il est évident que l'influence du groupement carbétoxy est très analogue à celle du groupement carboxamido.

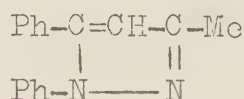


3.- Réaction de la benzoylacétone avec la phénylhydrazine

Les commentaires formulés dans la Première Partie indiquent déjà la grande facilité avec laquelle la phényl-cyclohydrazone XI donne le diphényl-1,5 méthyl-3 pyrazole, XII.



XI



XII

Lorsque l'on ajoute du chloroforme à la phényl-cyclohydrazone XI, on observe qu'initialement elle se dissout peu, mais lentement (aprox. 30 min.) on arrive à une dissolution complète, et simultanément la solution devient trouble. Par séchage et élimination du chloroforme, on obtient le diphényl-1,5 méthyl-3 pyrazole XII, comme un liquide épais qui ne nous a pas cristallisé (lit. (5), F. 63 ou 72°).

Spectre UV : λ_{max} 253 mμ (ε 15800).

Dans le spectre RMN, les hidrogènes benzéniques donnent un pic aigu (mais scindé en doublet), à 2,7; le H



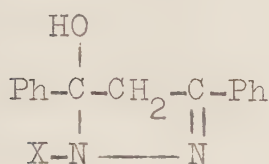
pyrazolique donne un pic à 3,70 et le méthyle donne un pic à 7,60z



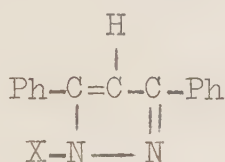
4.- Réaction de la benzoylacétophénone avec la semicarbazide

Dans la Première Partie nous avons donné la révision bibliographique.

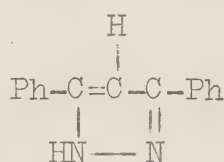
Par traitement acide, la cyclosemicarbazone XIV se déshydrate pour donner un composé, F. 201-22, que, par conséquent, nous formulons comme carboxamido-1 diphényl-3,5 pyrazole, XXI.



XIV



XXI



XXII

Les propriétés spectrales s'accordent avec la structure.

Spectre UV : λ_{max} 261 (ϵ 16950) et 267 m μ (ϵ 16900), avec épaulement à 243 m μ .

Spectre IR : bande de carbonyle à 1754 cm^{-1} , en solution diluée dans le tétrachlorure de carbone.

Spectre RMN : on observe des multiplets centrés à 2,1 et 2,5 τ , ce dernier beaucoup plus intense, ce qui peut s'interpréter par la présence de deux phényles distincts: le

phényle-5, sans conjugaison effective, et le phényle-3, pleinement conjugué. L'hydrogène pyrazolique (H-4) absorbe à 3,30 μ .

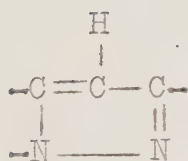
Par ébullition dans l'éthanol, le composé se décarboxamide pour donner le diphényl-3,5 pyrazole, F. 200-2°, XXII (cf. 4). Nous avons également suivi spectrophotométriquement (UV) la décarboxamidation, et nous avons observé qu'elle est plus lente que celle du carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole. La Fig. 19 reproduit la variation observée.

Posner (4) avait indiqué que dans la réaction entre la benzoylacétophénone et la semicarbazide, le seul produit qu'il avait pu isoler était le diphényl-3,5 pyrazole. Initialement nous avons pensé que ceci était dû à une grande facilité de décarboxamidation de XXI, mais les résultats antérieurs, tout comme ceux de la Première Partie, montrent que la difficulté réside en réalité dans le premier pas de la réaction (formation de la cyclosemicarbazone XIV, ou mieux, de la semicarbazone ouverte correspondante), et c'est lorsque l'on essaye d'accélérer celui-ci qu'ont lieu des réactions secondaires.

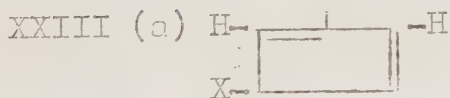
5.- Tableau des spectres RMN des pyrazoles et discussion du glissement chimique de l'hydrogène en position 4.

Nous avons cru utile de grouper dans un seul tableau les glissements chimiques du groupement méthyle dans les positions 3 et 5, et de l'hydrogène en position 4, pour les divers carboxamido- et carbétoxy- pyrazoles décrits et pour d'autres trouvés dans la Bibliographie. Comme d'habitude, les valeurs données dans le Tableau correspondent à des solutions dans le deutérochloroforme.

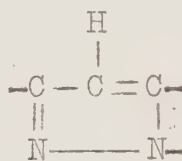
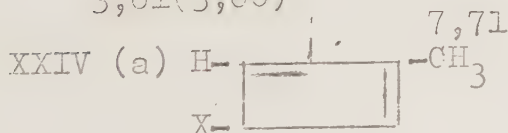
Tableau



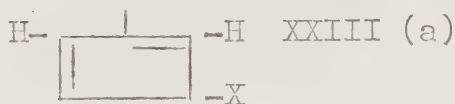
3,60



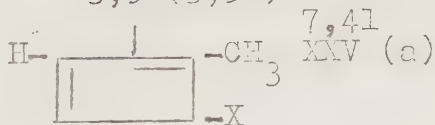
3,81(3,80)

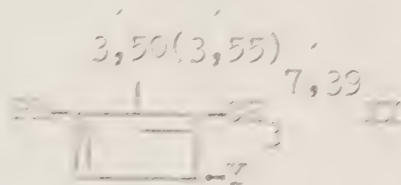
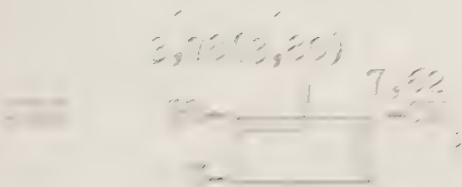
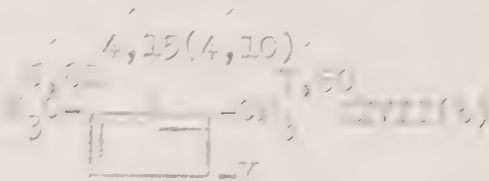
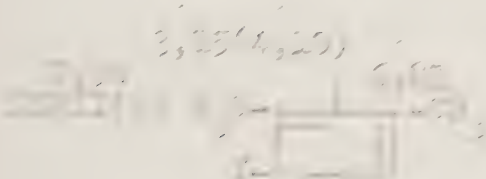
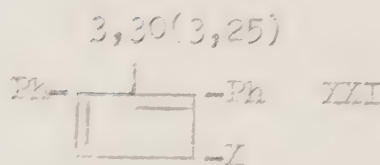
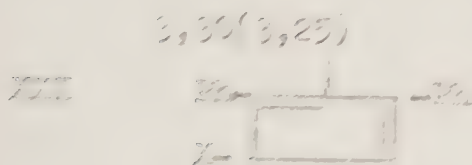
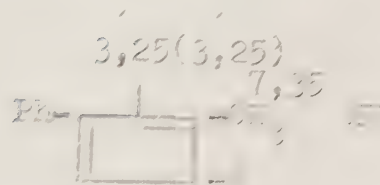
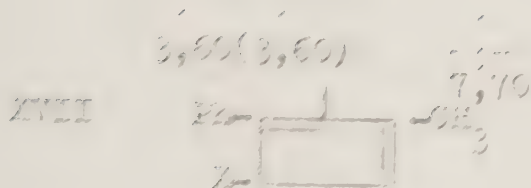
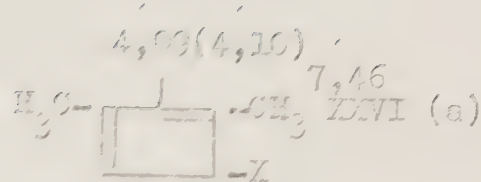
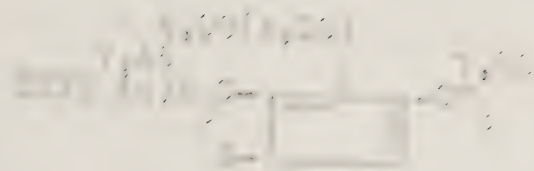


3,60



3,91(3,90)





(a) valeurs de ref. 13a (b) préparés selon ref. 19 a

Les déplacements que l'on trouve dans les glissements
 des électrons ont déjà été commentés et, si l'on compare
 les composés étudiés sur la même ligne horizontale, on peut
 constater en effet que les groupements carboxamide- et
 carboxyle-, à cause de l'anisotropie magnétique de la

fonction carbonyle, influent sur le méthyle voisin, et déplacent paramagnétiquement son absorption d'à peu près 0,3 τ .

La position 4 de l'anneau de pyrazole est celle de plus grande densité électronique, et de ce fait, le pic correspondant au proton qui occupe cette position est celui qui apparaît à champ plus fort et se différencie bien des autres protons pouvant exister dans l'anneau.

Comme on peut le constater dans le Tableau, l'influence des substituants fait que le glissement chimique du H-4 ne soit pas constant, mais il peut être prévu avec une bonne approximation en prenant comme glissement "normal" la valeur 3,60 τ qu'il présente dans le N-carboxamido pyrazole (XXIII) et en appliquant les constantes de blindage suivantes des substituants.

Constantes de blindage des substituants

méthyl-3	méthyl-5	phényl-3	phénul-5
+0,2	+0,3	-0,35	± 0

Dans le Tableau nous avons indiqué entre parenthèses les valeurs calculées.

Les constantes de blindage proposées doivent être considérées comme empiriques, mais en lignes générales, elles

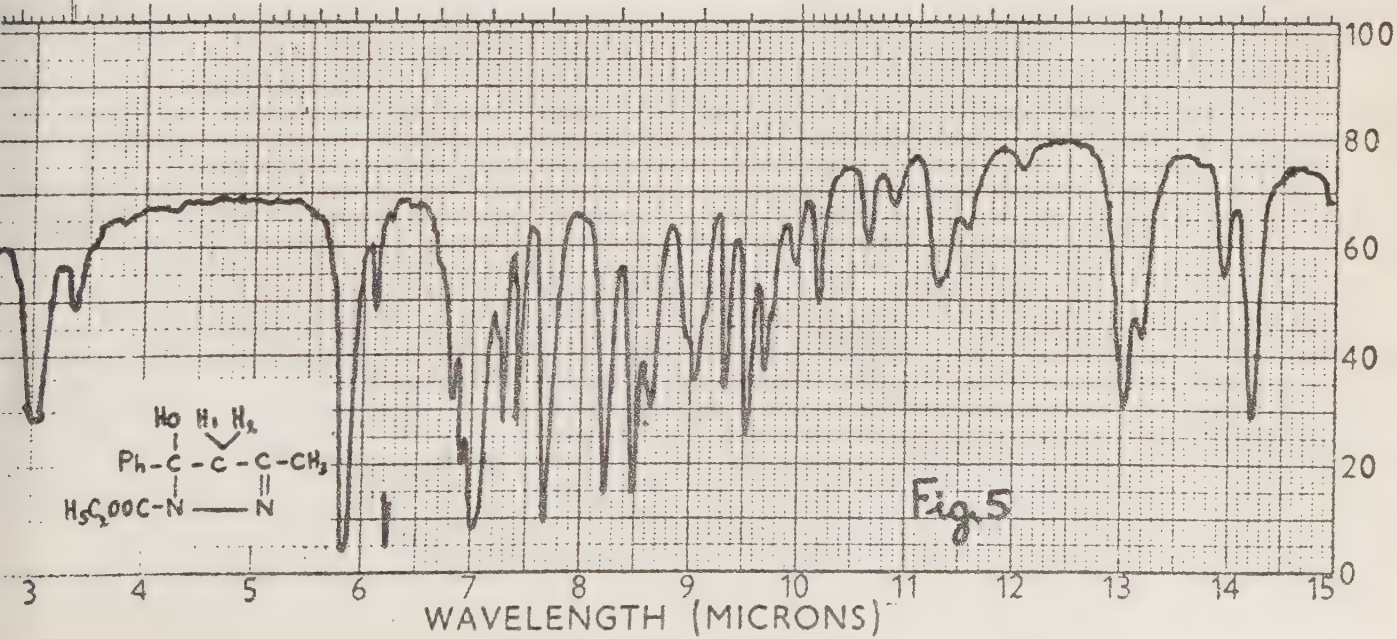
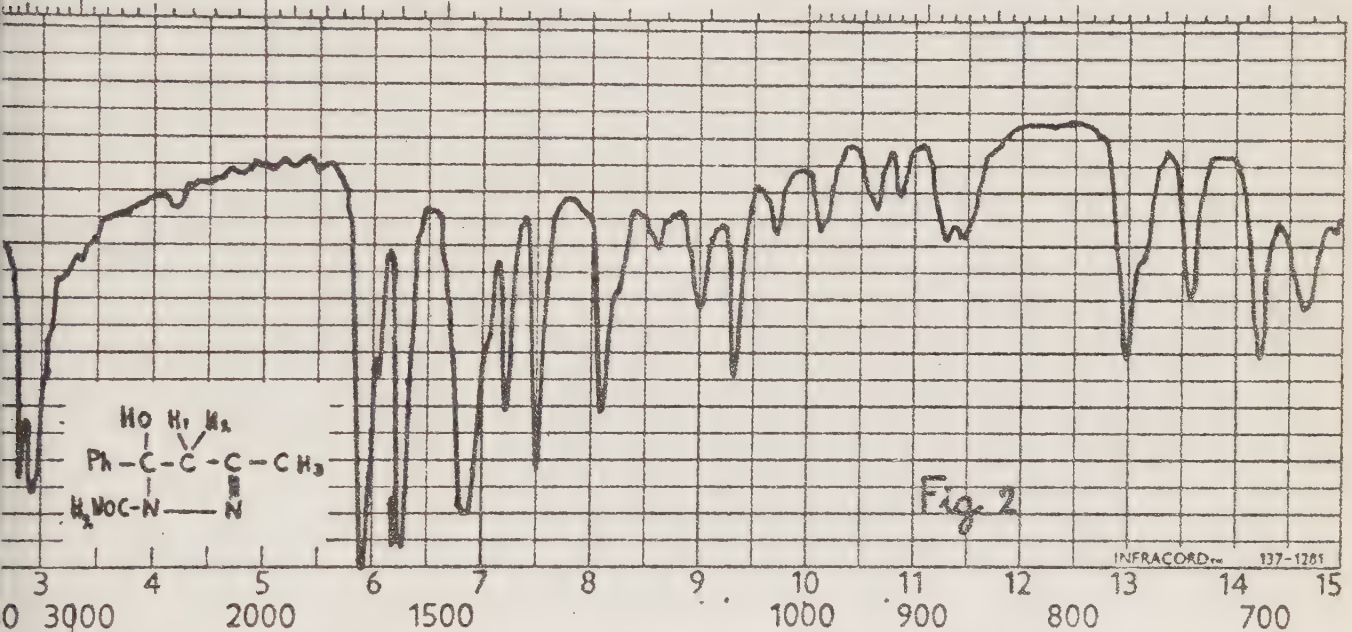
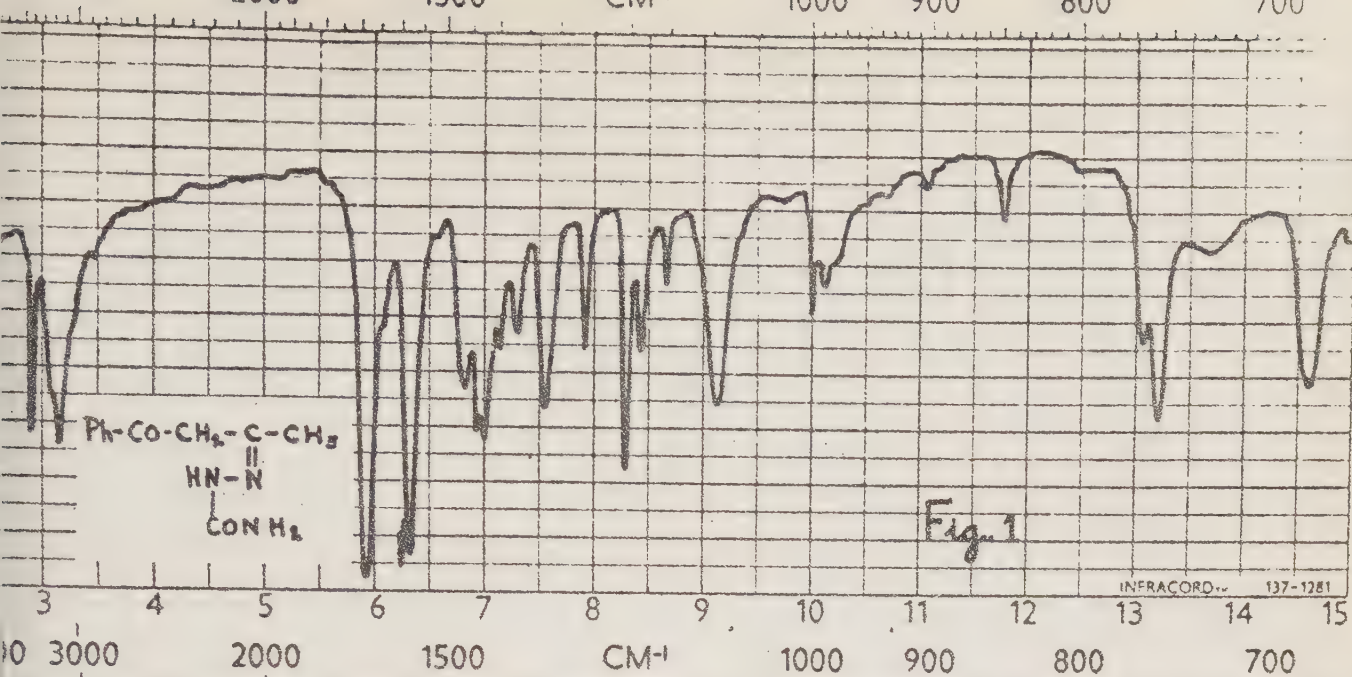
admettent une discussion théorique.

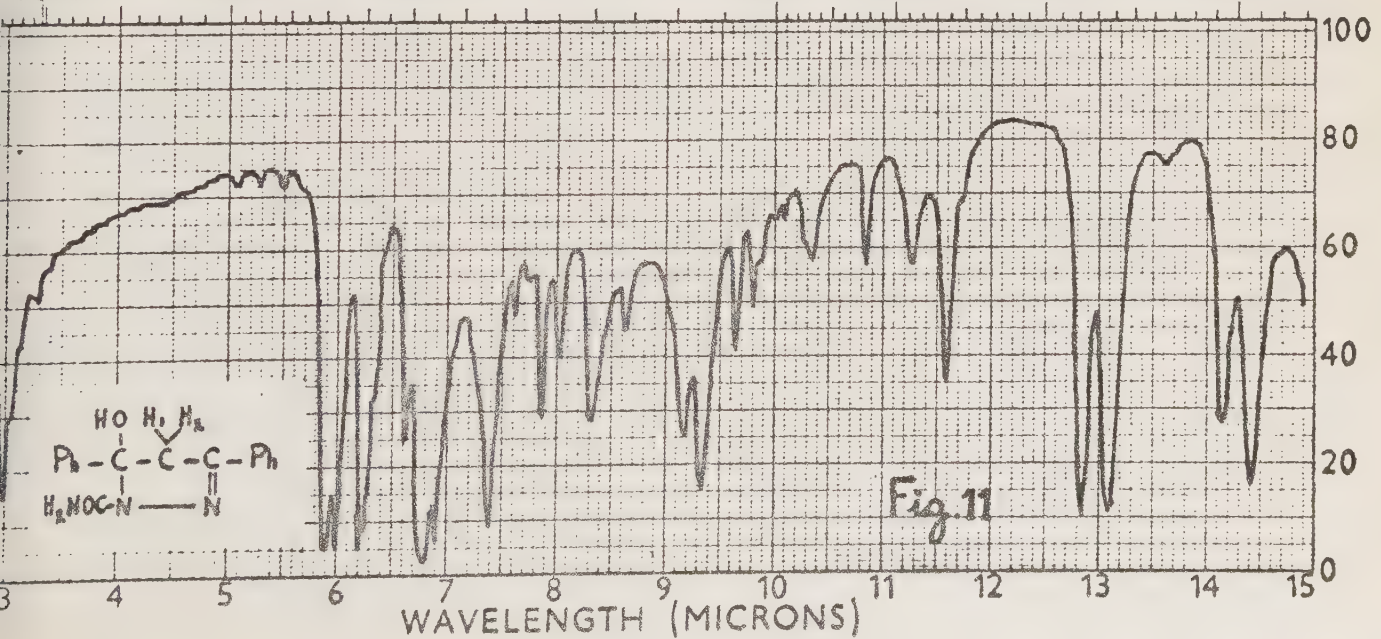
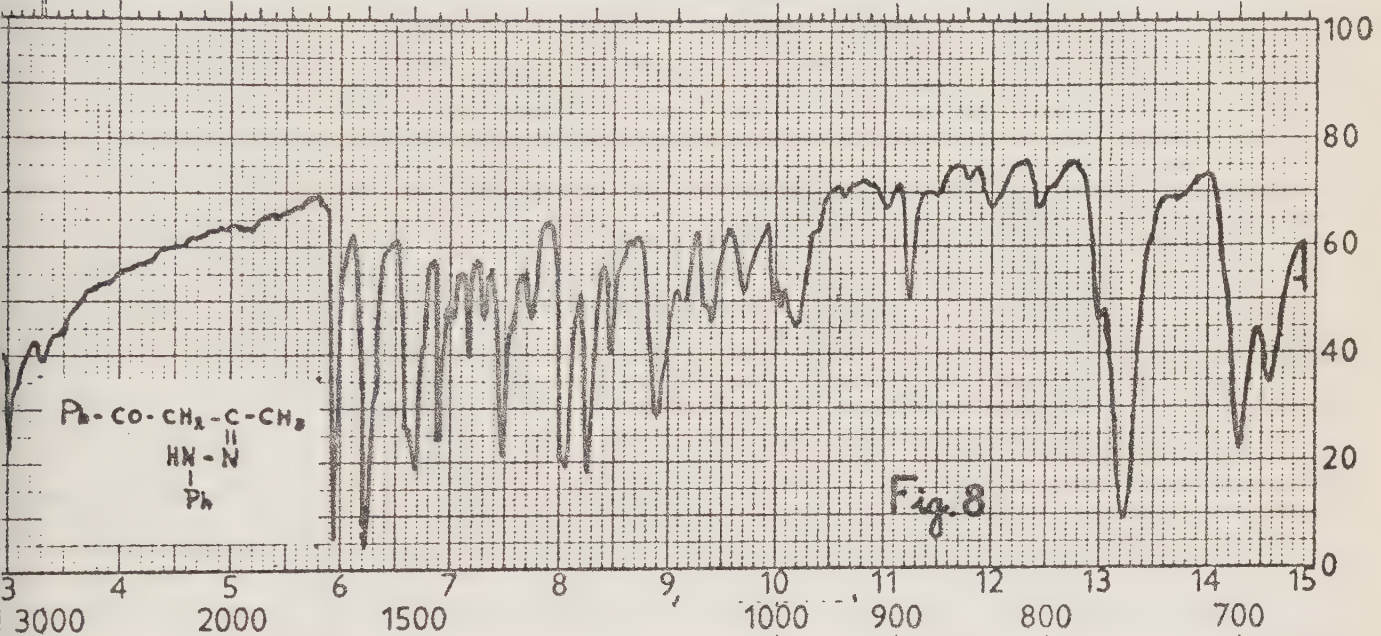
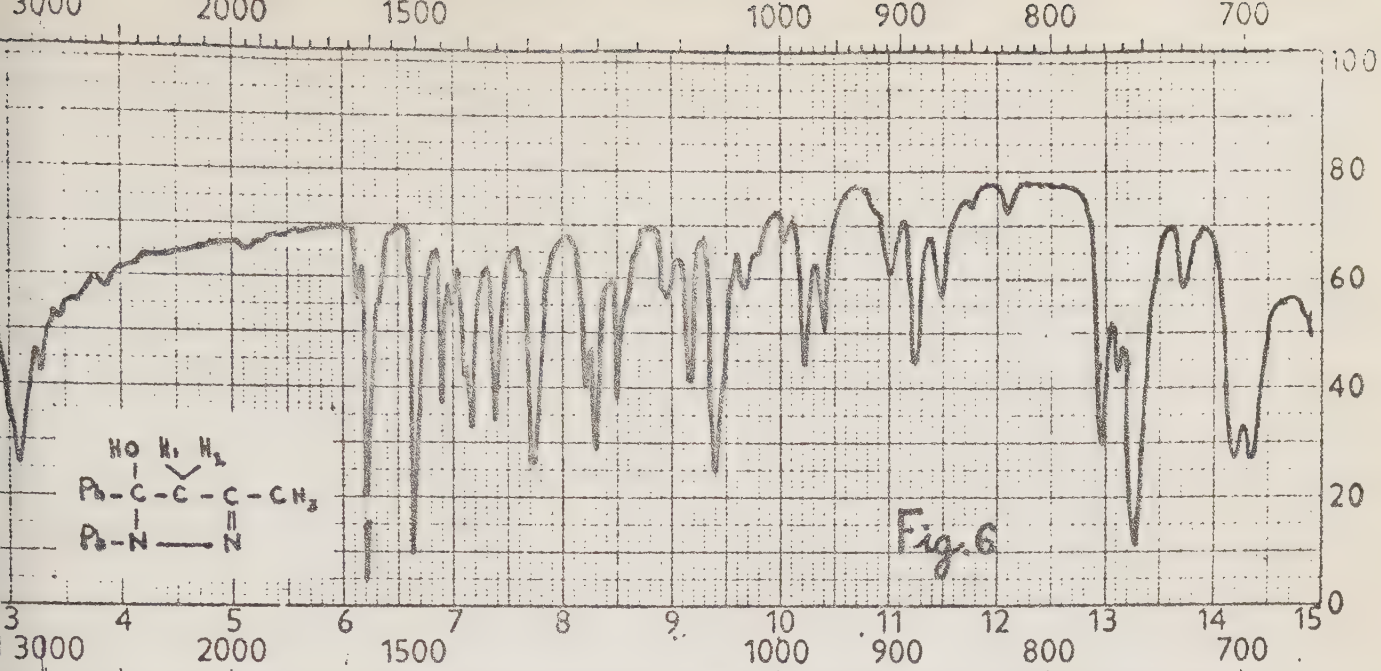
a) Le substituant méthyle contribue à augmenter le blindage puisqu'il est donneur d'électrons. Le fait qu'il le fasse avec une intensité plus grande lorsqu'il occupe la position 5 que lorsqu'il occupe la position 3, indique que, malgré la délocalisation d'électrons admise dans l'anneau de pyrazole (sextet aromatique), la liaison C_4-C_5 a un plus grand caractère de double liaison que la liaison C_3-C_4 .

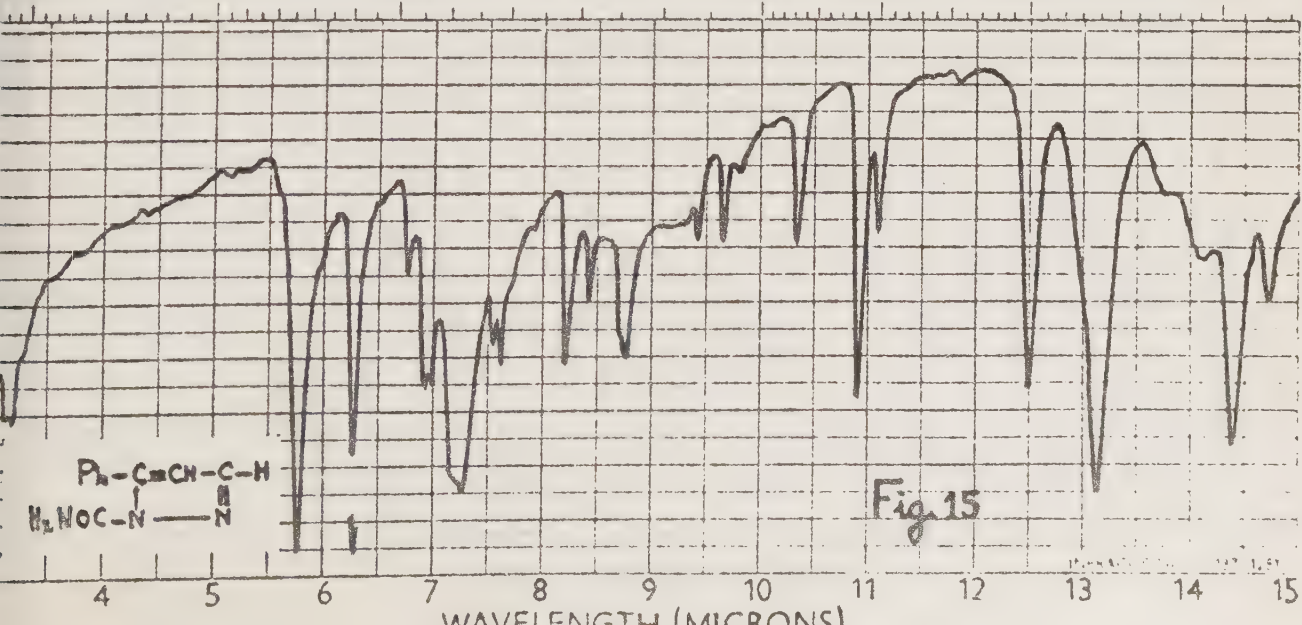
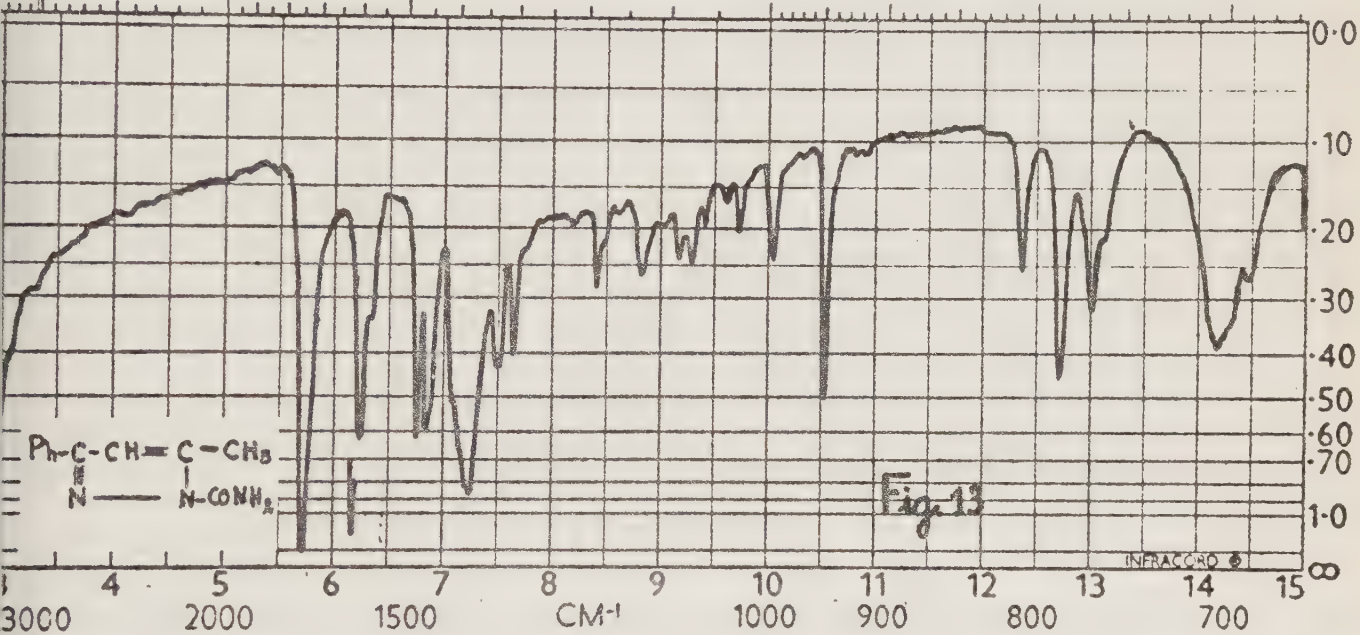
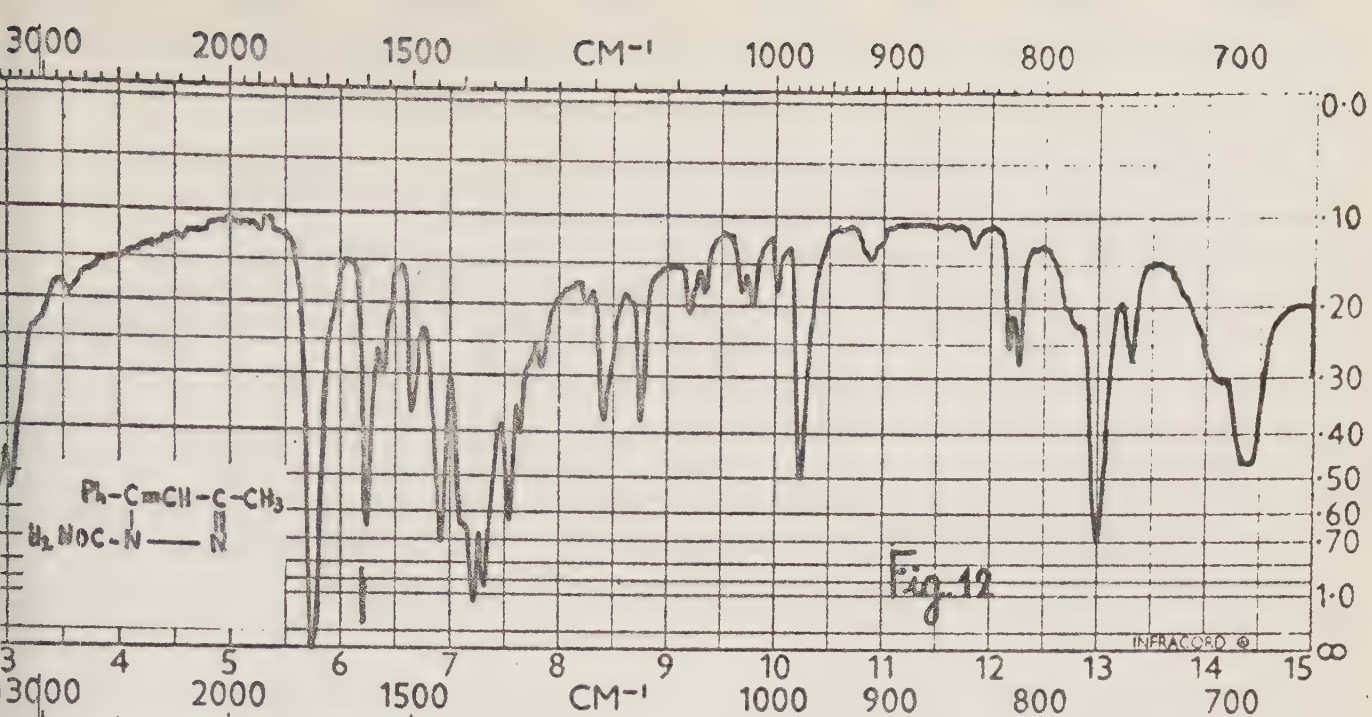
b) Le substituant phényle peut agir comme accepteur d'électrons, en diminuant le blindage, seulement lorsqu'il est conjugué avec l'anneau pyrazolique; de ce fait, en position 3, il n'exerce pas d'effet observable. D'autre part, et indépendamment des effets électroniques, on peut également s'attendre à ce que l'anneau benzénique, à cause de son anisotropie magnétique, produise un déblindage de l'hydrogène en position 4 plus grand dans les dérivés substitués en position 5, où il est coplanaire avec l'anneau de pyrazole, que dans les dérivés substitués en position 3.

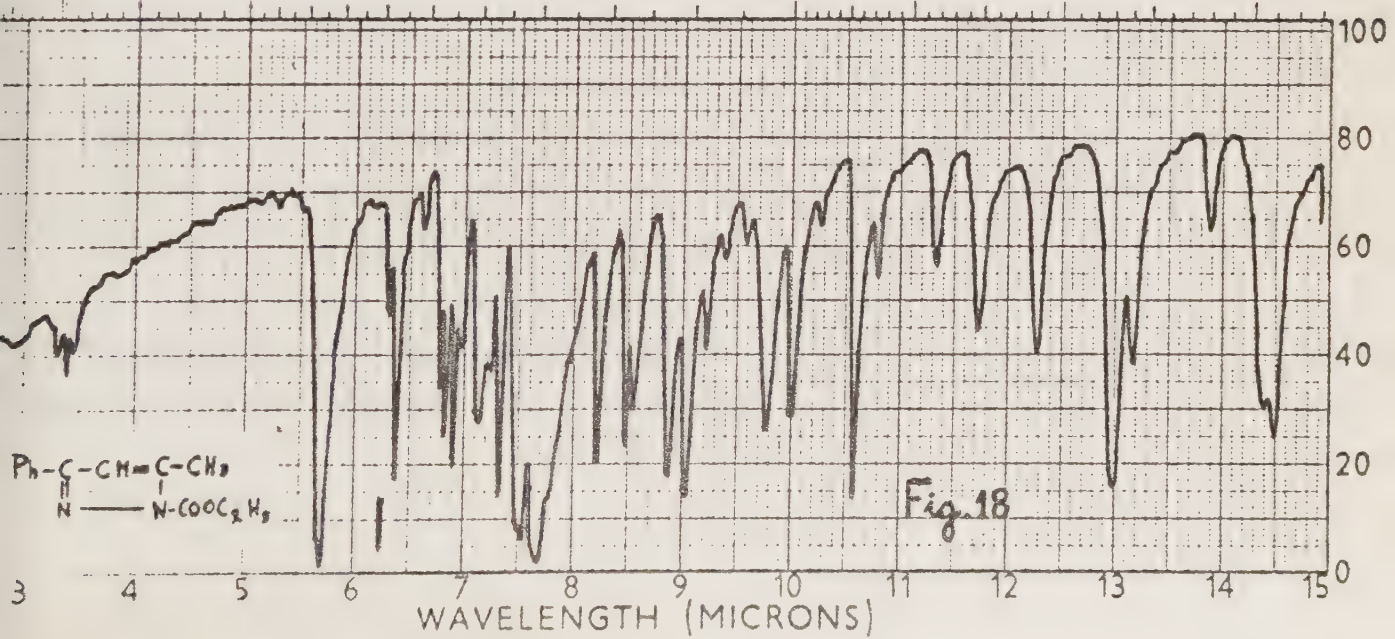
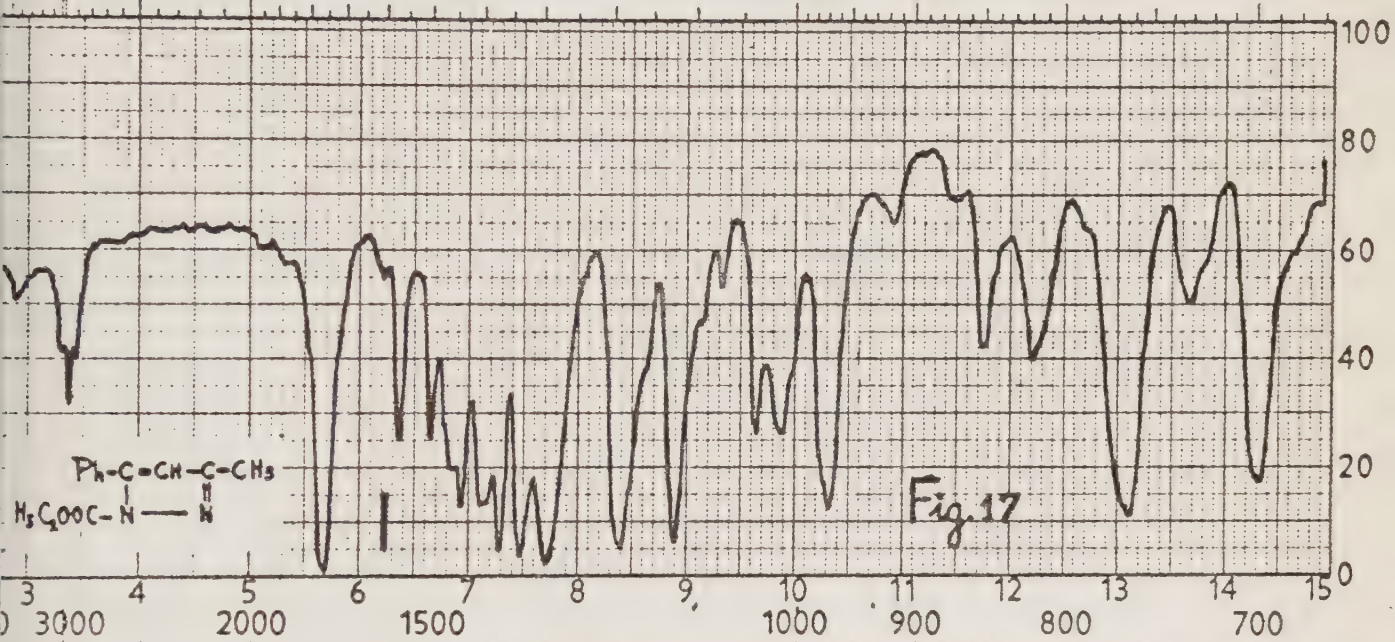
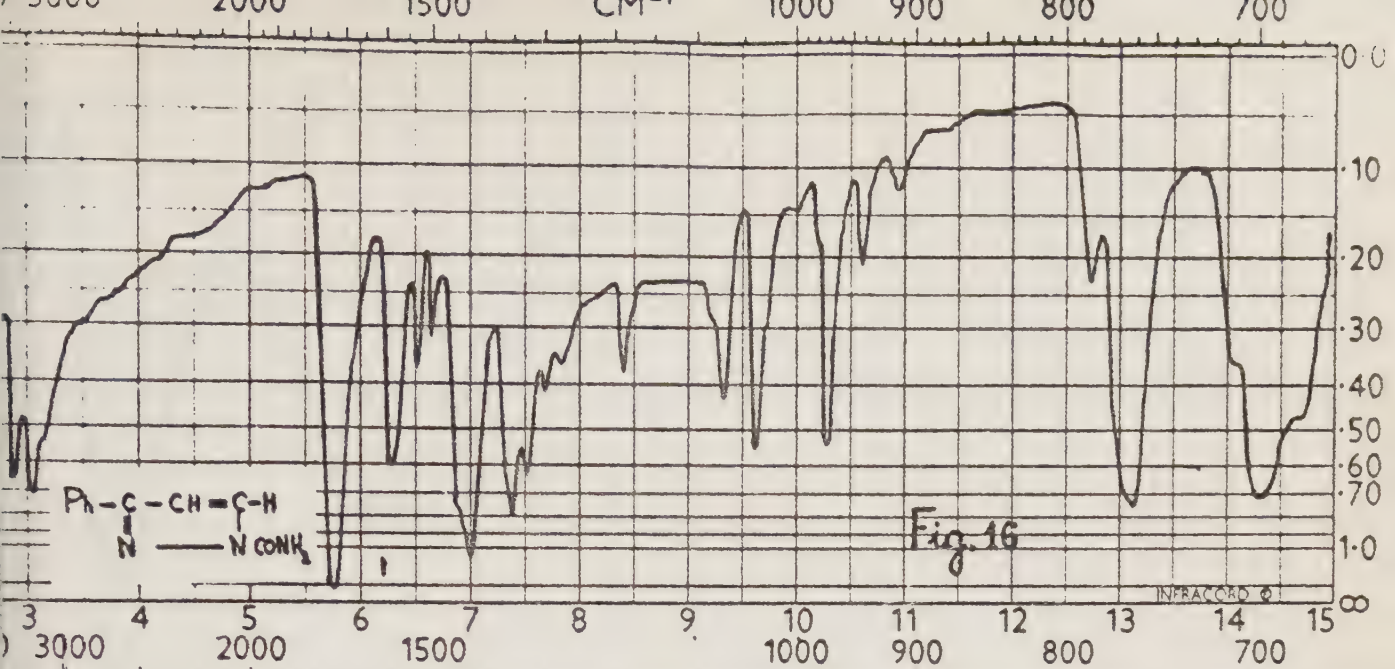
PARTIE EXPERIMENTALE

.....









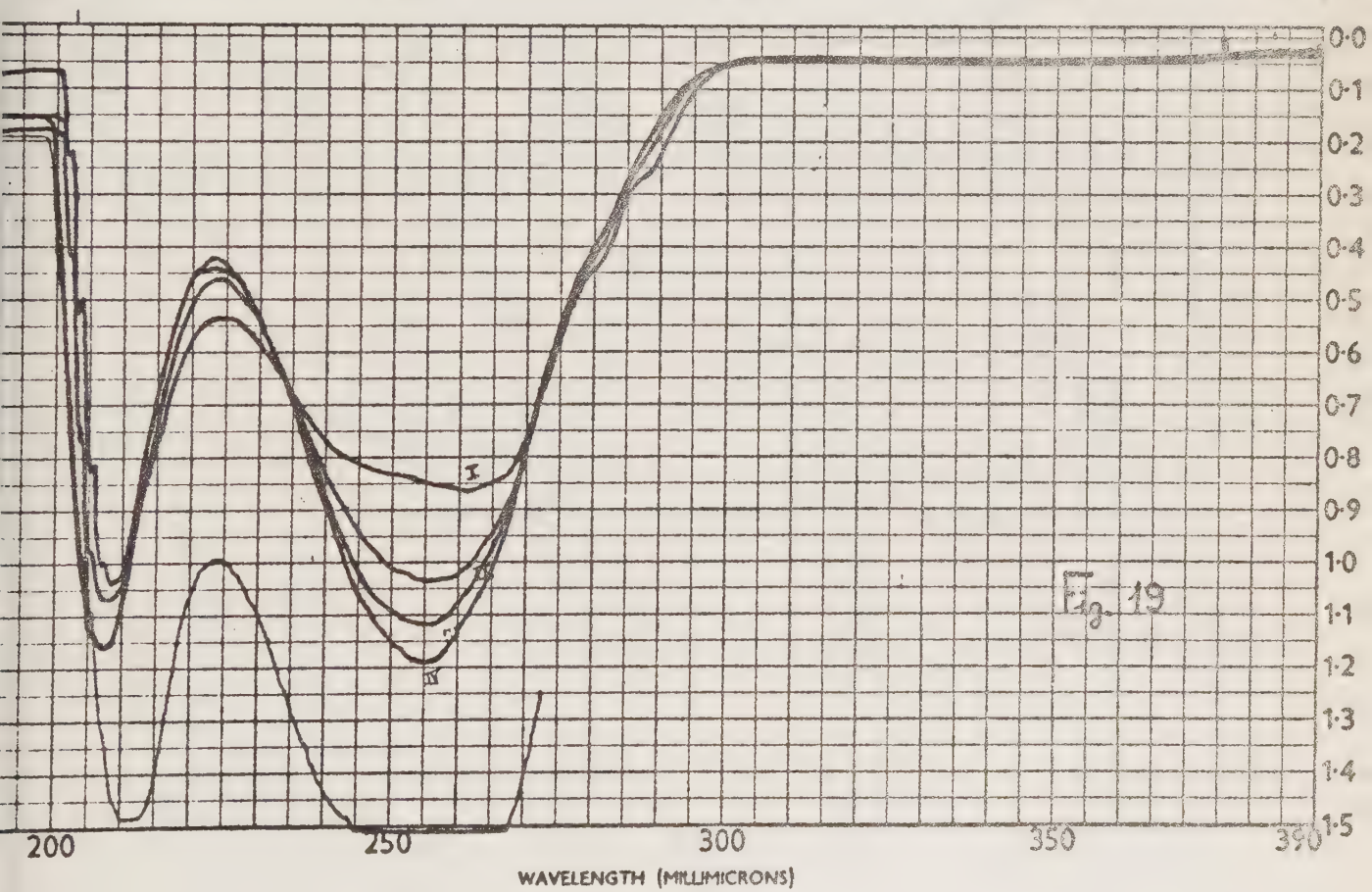
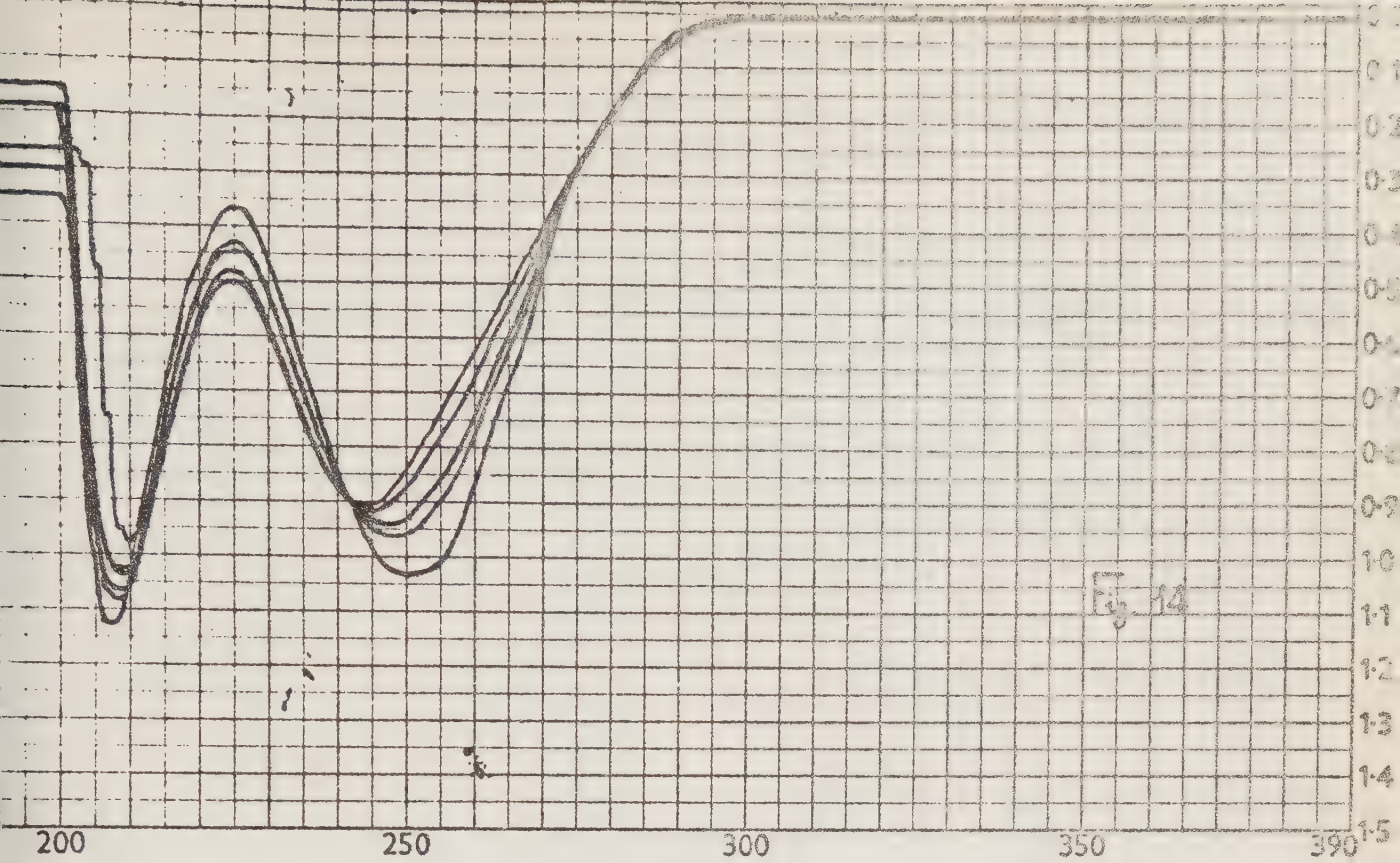
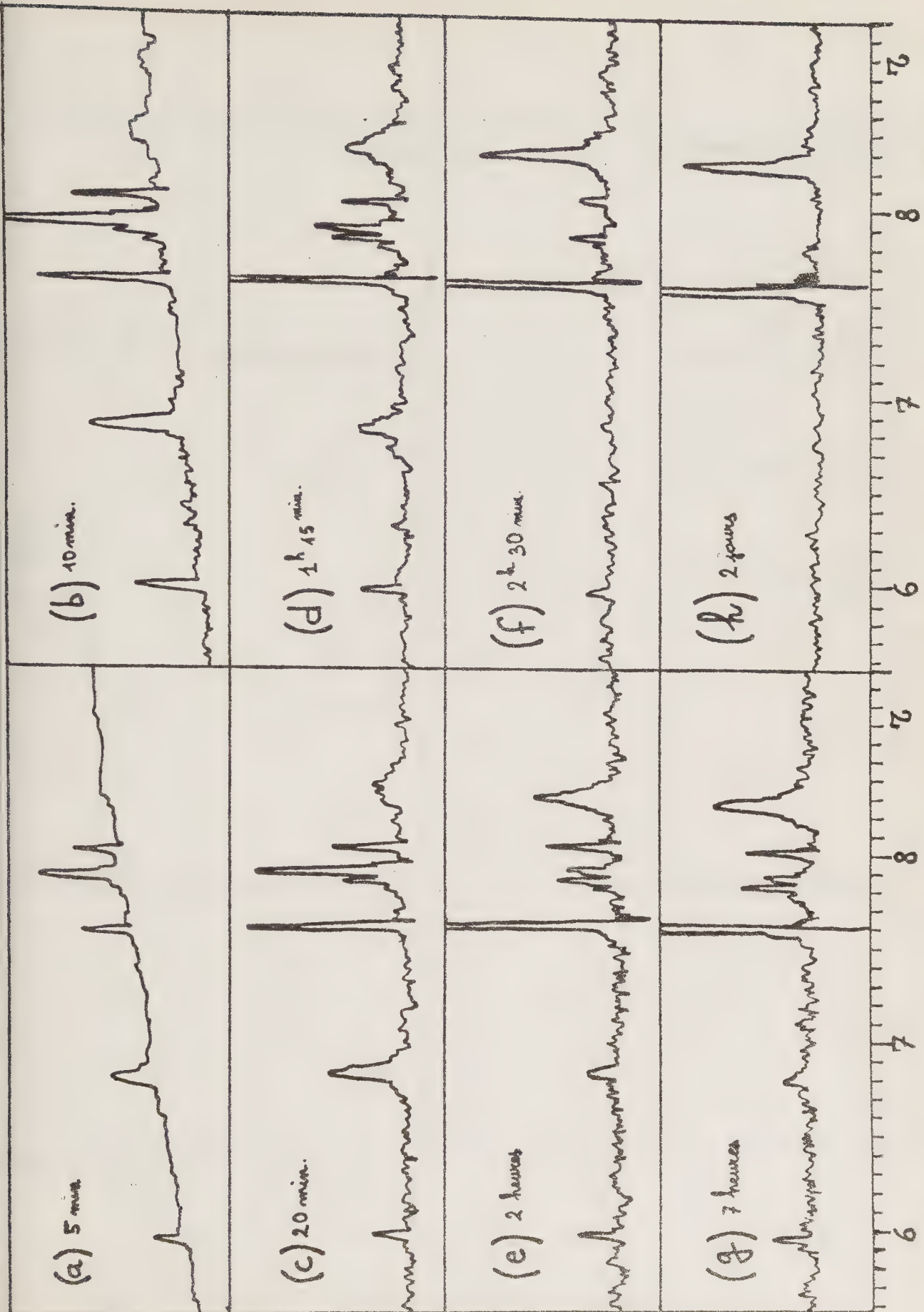
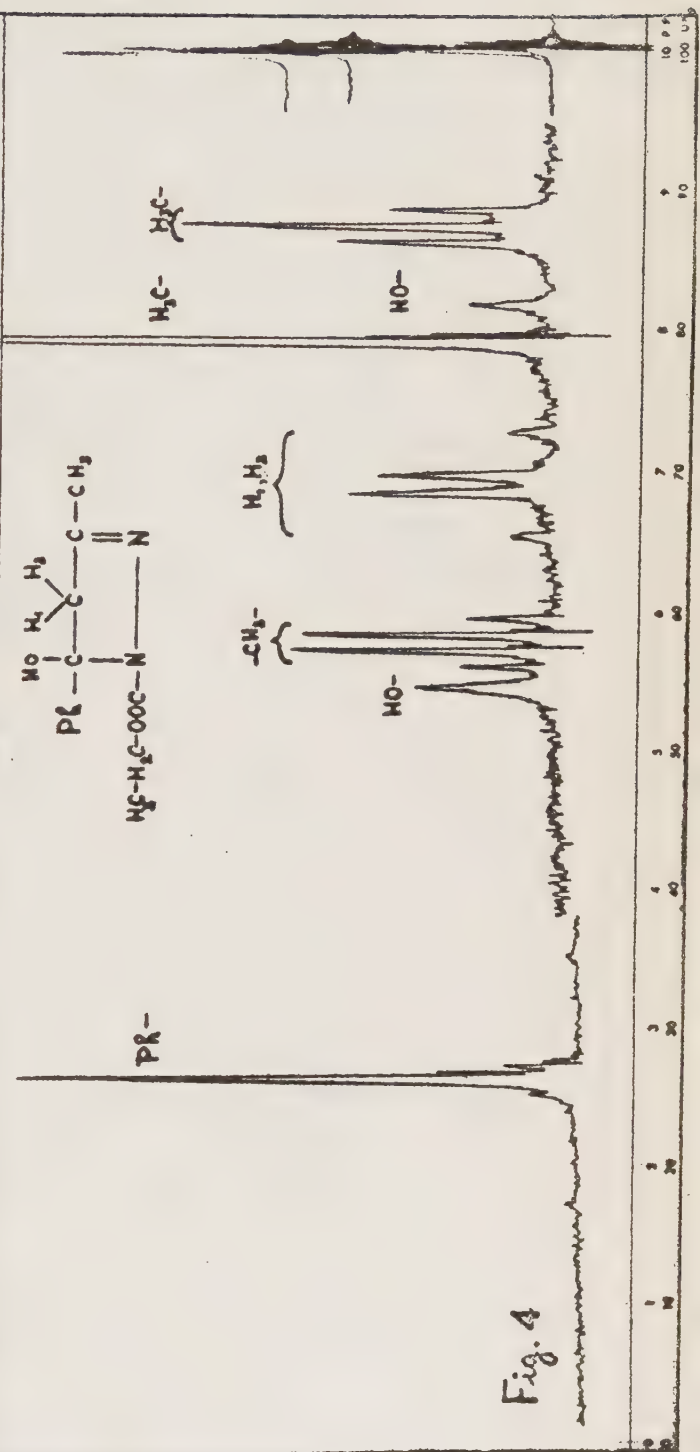
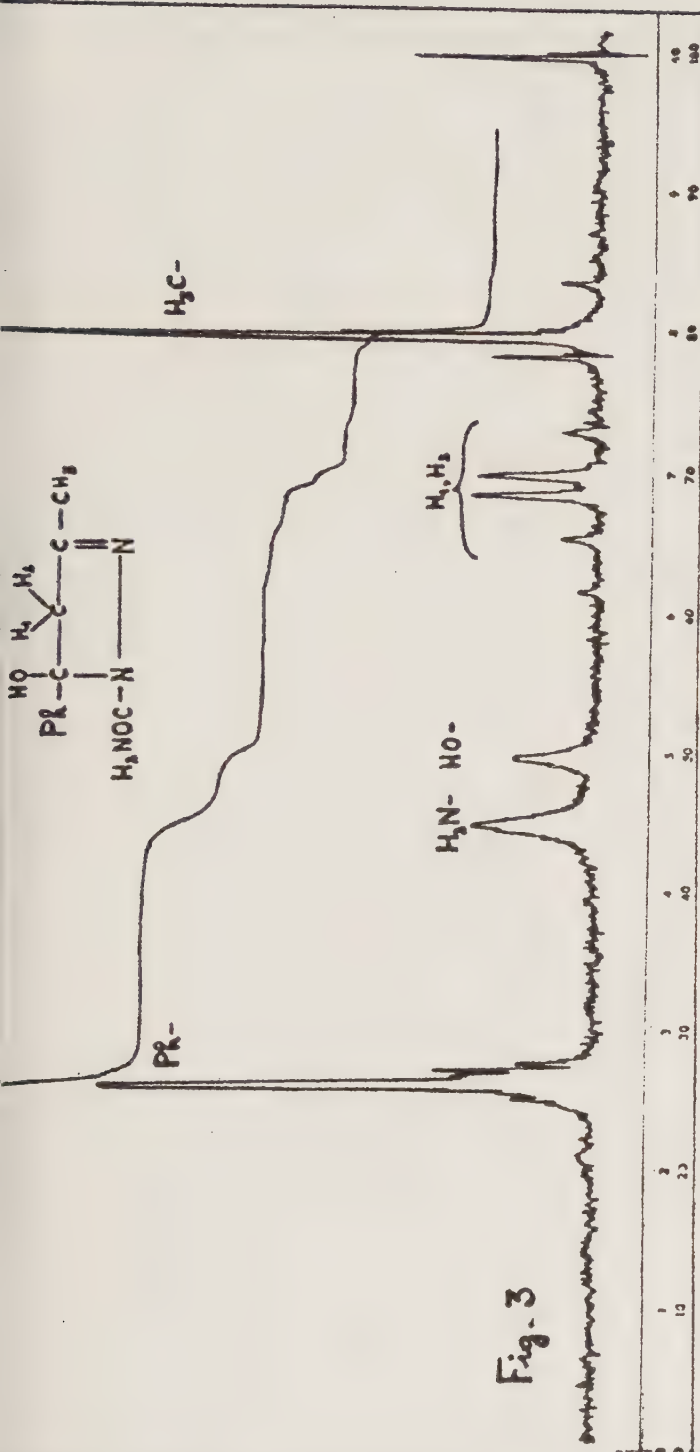
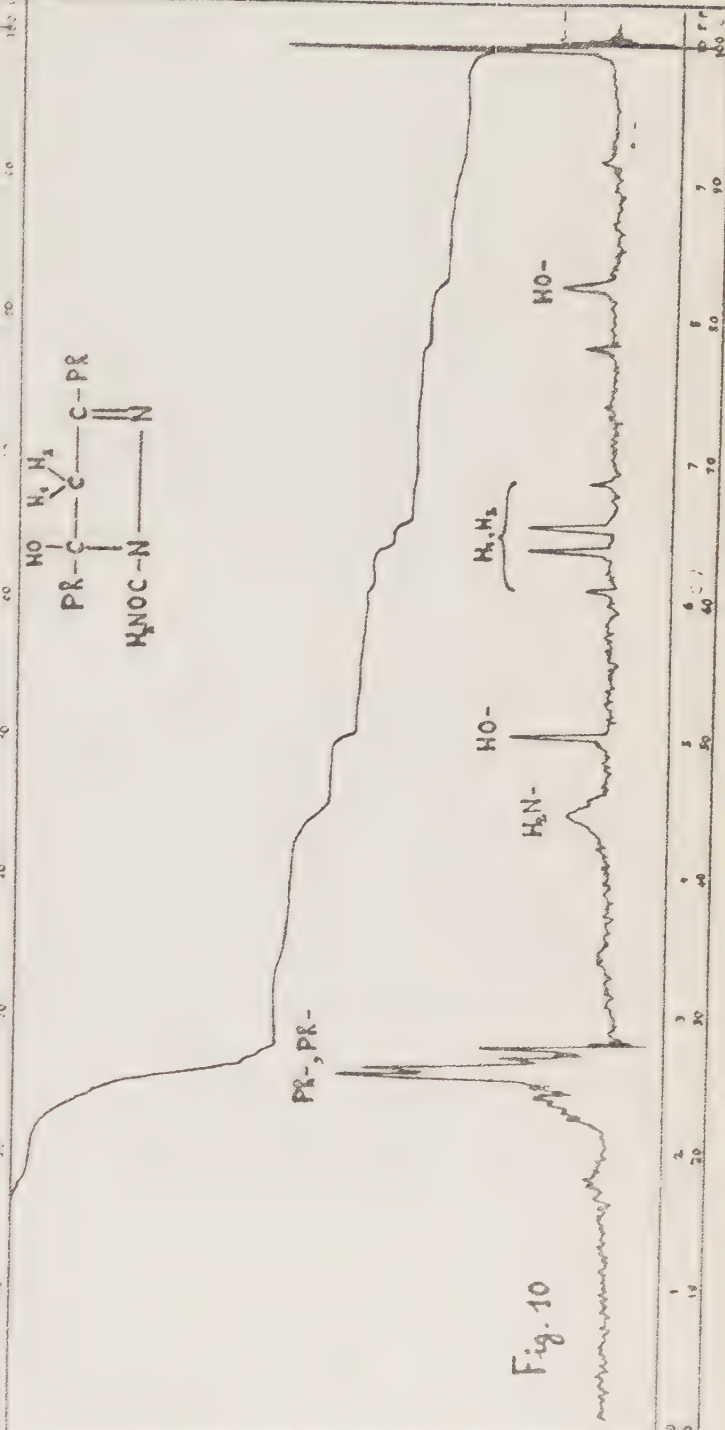
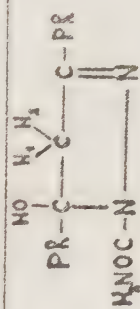
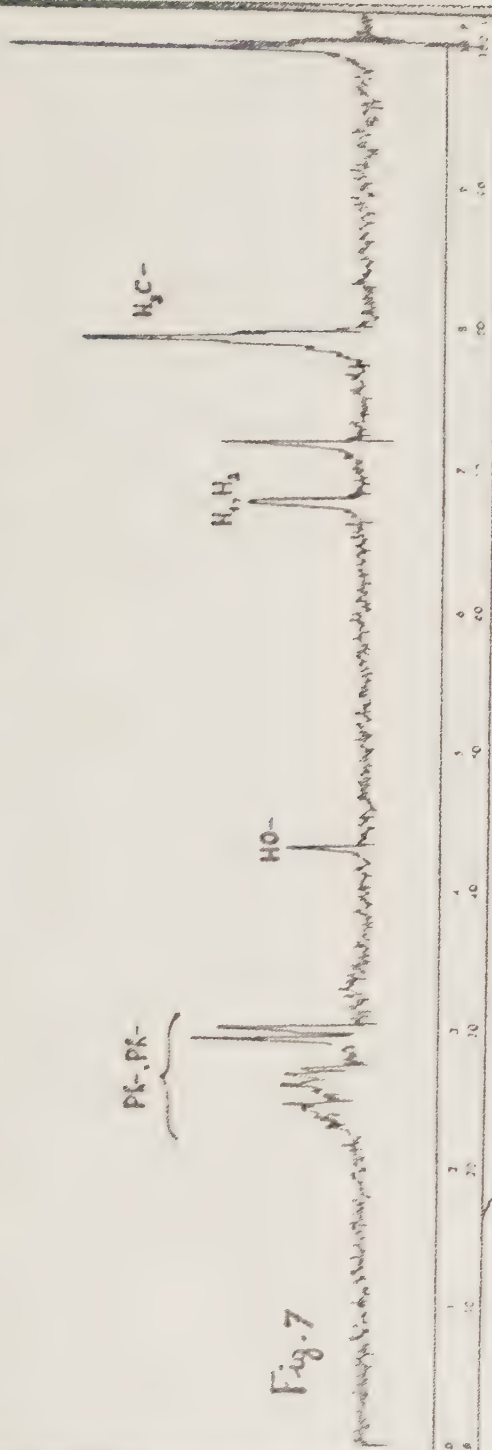
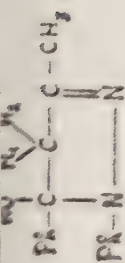


Fig. 9









Les points de fusion ont été déterminés avec le microscopie Kofler. Les spectres UV ont été enregistrés avec un spectrophotometre 137 UV de la marque Perkin-Elmer; et les spectres IR avec un Infracord 137, ainsi qu'avec un Infracord 137G lorsqu'on désirait une plus grande résolution, tous deux de la marque Perkin-Elmer également. Les spectres RMN ont été déterminés avec le spectromètre R10, de la marque Perkin-Elmer, qui travaille à 60 mc/s, thermostatisé à 37°.

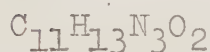
Les spectres déjà discutés (soient UV, IR ou RMN) ne se commenteront pas à nouveau. Nous avons enregistré les spectres IR de toutes les substances pures, et ils se trouvent dans les archives de la collection générale du Laboratoire. Pour déterminer les spectres IR en solution nous avons employé des concentrations 0,001 M (en solution dans le tétrachlorure de carbone) et des cellules de 2 cm.



γ -Semicarbazone de la benzoylacétone, IV

On ajoute de la benzoylacétone (1,000g) à une solution d'hydrochlorure de semicarbazide (1,010g) et d'acétate de sodium cristallisé (1,400g) dans l'eau (5ml) et le dioxane (2ml), et on agite pendant 5 minutes. On filtre, on lave avec une solution eau-dioxane (5:2) et avec de l'éther, et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient la γ -semicarbazone de la benzoylacétone (0,405g), F. 130-6°; spectre IR: Fig.1. Bande de carbonyle irrégulière à 1715 cm^{-1} , en solution dans le tétrachlorure de carbone.

Analyse:



Calc.% : C, 60,25; H, 6,00; N, 19,15

Tr. : C, 60,40; H, 6,10; N, 19,15

Carboxanido-1 méthyl-3 phényl-5 hydroxy-5 pyrazoline-2 (ou closemicarbazone, VII).

a).- On ajoute de la benzoylacétone (2,010g) à une solution d'hydrochlorure de semicarbazide (1,600g) et d'acétate de sodium cristallisé (2,240g) dans l'eau (10ml) et le dioxane (4ml), et on agite pendant 5 heures. On filtre, on lave avec une solution eau-dioxane (5:2) et avec de l'éther; et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient



la carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 hydroxy-5 pyrazoline-2 (1,580g). Le produit analytique a été préparé par cristallisation dans le benzène absolu, après avoir chromatographié avec de l'alumine neutre (solvant et éluant: dioxane). F. 131-4°; spectre IR: Fig.2. Bande de carbonyle à 1715 cm^{-1} , en solution dans le tétrachlorure de carbone. Spectre RMN: Fig. 3.

Analyse:

$\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_2$	Calc. % :	C, 60,25; H, 6,00; N, 19,15
	Tr.	: C, 60,50; H, 6,15; N, 19,00

b).- On mélange la semicarbazone ouverte (20mg) avec de l'acétone (1ml) et on obtient une solution claire au bout de 24 heures. Par élimination de l'acétone, on obtient la carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 hydroxy-5 pyrazoline-2 (spectre IR).

Carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole, III.

a).- On dissout la cyclosemicarbazone VII (1,034g) dans l'acétone (10ml), on ajoute ensuite de l'eau (20ml) puis, goutte à goutte, une solution d'acide chlorhydrique 0,5N, jusqu'à apparition d'un précipité (7,5ml). On filtre, on lave avec de l'eau, et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient ainsi le carboxamido-1 méthyl-3



phényl-5 pyrazole (0,665g), F. 148-51° (avec transformation cristalline à 110°); spectre IR: Fig. 12.

Analyse:

$C_{11}H_{11}N_3O$	Calc.%	: C, 65,65; H, 5,50; N, 20,90
	Tr.	: C, 65,80; H, 5,35; N, 20,65

b).— On agite pendant 5 heures un mélange de semicarbazone ouverte (0,200g) et une solution (1,2ml) d'eau-dioxane-acide acétique glacial (2,5:1:0,2). On filtre, on lave avec de l'eau et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient le carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole (spectre IR).

Carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole, XV.

On chauffe à reflux pendant une heure, le carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole (0,103g) dans le benzène sec (3ml). Par élimination du benzène on obtient, quantitativement, le carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole, F. 143-7° (avec transformation cristalline à 130°); spectre IR; Fig. 13.

Analyse:

$C_{11}H_{11}N_3O$	Calc.%	: C, 65,65; H, 5,50; N, 20,90
	Tr.	: C, 65,75; H, 5,80; N, 20,60

Essais de décarboxamidation des composés III et XV.

a).- On chauffe à reflux pendant 2 heures une solution de carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole (0,103g) dans l'éthanol (10ml). Après concentration, on ajoute de l'eau, goutte à goutte, jusqu'à apparition d'un précipité. On filtre, on lave avec de l'eau, et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient ainsi le méthyl-3(5) phényl-5(3) pyrazole (0,062g), F. 127-8°, λ_{max} 251 m μ (ϵ 15600), identifié par comparaison avec un échantillon pur préparé par réaction de la benzoylacétone avec de l'hydrate d'hydrazine. Si on chauffe pendant une heure seulement, on obtient un mélange de carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole et de méthyl phényl pyrazole (spectre IR).

b).- Si on part du carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole (0,105g) et on opère de la même façon qu'en a), on obtient également le méthyl-3(5) phényl-5(3) pyrazole (0,056g).

Essais spectroscopiques (UV) avec les composés IV, III et XV

a).- On dissout la semicarbazone ouverte, IV, (3,20mg) dans l'éthanol spectroscopique (250ml) et on enregistre les spectres à différents intervalles de temps. λ_{max} au bout de 65 heures, 230 m μ , sans que l'on observe d'évolution ultérieure.



b).- On dissout le carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole (3,10mg) dans l'éthanol spectroscopique (25 ml) et on enregistre les spectres à différents intervalles de temps. Au bout de 25 heures, λ_{max} 251 m μ . Les six courbes enregistrées pendant cette période de temps, présentent un point isobestique à 242 m μ (Fig.14).

c).- On dissout le carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole (2,16mg) dans l'éther sec (250ml) et on enregistre les spectres à différents intervalles de temps, sans que l'on observe aucune variation.

d).- On dissout le carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole (2,02mg) dans l'éthanol spectroscopique (250ml) et on enregistre les spectres à intervalles de temps différents, sans que l'on observe aucune variation.

Carbétotoxy-1 méthyl-3 phényl-5 hydroxy-5 pyrazoline-2 (carbétotoxy-cyclohydrazone, IX).

On ajoute de la benzoylacétone (1,005g) à une solution de carbétotoxyhydrazine (0,932g) dans l'eau (5ml) et le dioxane (2ml), et on agite pendant 5 heures. On filtre, on lave avec de l'eau et de l'hexane, et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient ainsi la carbétotoxy-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazoline-2 (0,718g), que l'on recrის-

tallise dans le chloroforme-hexane; F. 103-92; spectre IR: Fig.5; spectre RMN: Fig.4.

Analyse:

$C_{13}H_{16}N_2O_3$	Calc.%	:	C, 62,90; H, 6,50; N, 11,30
	Tr.	:	C, 62,85; H, 6,75; N, 11,30

Carbétoxy-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole, XIX.

On dissout la carbétoxy-cyclohydrazone, IX (0,201g), dans l'acétone, on refroidit sur de la glace et on ajoute, goutte à goutte, de l'acide chlorhydrique 0,5N jusqu'à apparition d'un précipité. On filtre, on lave avec de l'eau et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient ainsi le carbétoxy-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole (0,095g), F. 49-512; spectre IR: Fig.17.

Carbétoxy-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole, XX

Préparé selon ref. 24; F. 72-42; spectre IR: Fig.18.

γ -Phénylhydrazone de la benzoylacétone, X.

On ajoute de la benzoylacétone (2,005g) à une solution de phénylhydrazine (1,934g) dans l'eau (10ml) et le dioxane (4ml), on refroidit à 02, et on agite pendant 6 minutes. On filtre, on lave avec une solution eau-dioxane (5:2), avec de

l'éthanol (5ml) et avec de l'hexane (6x5ml), et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. Le produit obtenu, phénylhydrazone de la benzoylacétone, impurifié par l'isomère cyclique, avait une couleur jaune; spectre IR, comme la Fig.8 mais avec des bandes dues à l'impureté.

Analyse:

$C_{16}H_{16}N_2O$	Calc.%	:	C, 76,15;	H, 6,40;	N, 11,10
	Tr.	:	C, 76,65;	H, 6,80;	N, 11,40

Diphényl-1,5 méthyl-3 hydroxy-5 pyrazolino-2 (phényl-cyclohydrazone, XI).

On ajoute une solution de benzoylacétone (2,003g) dans l'hexane (40ml), à une solution de phénylhydrazine (1,934g) dans l'éthanol absolu (20ml). On filtre le précipité à différents intervalles de temps; on réunit, et on lave avec de l'éthanol absolu et de l'hexane, et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient ainsi la diphényl-1,5 méthyl-3 hydroxy-5 pyrazolino-2 (1,871g), solide blanc, F. 105-34°, qui varie selon la vitesse de chauffage; spectre IR: Fig.6. Le spectre RMN commenté dans la Partie Théorique a été obtenu par dissolution de la substance (13mg) avec de la phénylhydrazine (13mg) dans le deutérochloroforme (1ml).

Analyse:

$C_{16}H_{16}N_2O$	Calc. %	:	C, 76,15; H, 6,40; N, 11,10
	Tr.	:	C, 76,10; H, 6,75; N, 11,30

Carboxamido-1 diphényl-3,5 hydroxy-5 pyrazoline-2 (cyclosemicarbazone, XIV).

On ajoute de la benzoylacétophénone (0,691g) à une solution d'hydrochlorure de semicarbazide (0,507g) et d'acétate de sodium cristallisé (0,702g) dans l'eau (2,5ml) et le dioxane (1ml) et on agite pendant une semaine. On filtre, on lave avec une solution eau-dioxane (5:2) et avec de l'éther, et on sèche sous vide sur de l'anhydride phosphorique. On obtient ainsi la carboxamido-1 diphényl-3,5 hydroxy-5 pyrazoline-2 (0,160g). Le produit analytique a été préparé par chromatographie avec de l'alumine neutre (solvant et éluant: acéto-
ne); F. 175-84°; spectre IR: Fig.11; spectre RMN: Fig.10.

Analyse:

$C_{16}H_{15}N_3O_2$	Calc. %	:	C, 68,30; H, 5,35; N, 14,95
	Tr.	:	C, 68,35; H, 5,75; N, 15,10

De la solution éthérée de lavage, on récupère de la benzoylacétophénone (0,393g).

Carboxamido-1 diphényl-3,5 pyrazole, XXI

On dissout la cyclosemicarbazone, XIV (0,120g) dans l'acé-
tone (4ml) et on ajoute, goutte à goutte, de l'eau jusqu'à
apparition d'un léger trouble et ensuite de l'acide chlorhy-
drique 0,5N jusqu'à précipitation complète. On filtre, on la-
ve avec de l'eau et on sèche sous vide sur de l'anhydride
phosphorique. On obtient ainsi le carboxamido-1 diphényl-3,5
pyrazole (0,090g). Le produit analytique a été préparé par
cristallisation dans le chloroforme-hexane; F. 201-2° (avec
fusion à 120° et recristallisation suivante).

Analyse:

$C_{16}H_{13}N_3O$	Calc. %	:	C, 73,00; H, 5,00; N, 15,95
	Tr.	:	C, 72,90; H, 5,10; N, 15,85

Essais de décarboxamidation du carboxamido-1 diphényl-3,5 py-
razole.

a).-- On chauffe à reflux pendant deux heures une solution de
carboxamido-1 diphényl-3,5 pyrazole (0,023g) dans l'éthanol
(4ml). On élimine l'éthanol et on recristallise le résidu
dans l'éthanol-eau. On obtient le diphényl-3,5 pyrazole, F.
200-2°; $\lambda_{\max}$ 255-6 m μ (ϵ 27150); (bibl. (2,14), F. 201°, $\lambda_{\max}$
254 m μ).

b).-- On dissout le carboxamido-1 diphényl-3,5 pyrazole (2,07 mg) dans l'éthanol spectroscopique (250ml) et on enregistre les spectres à différents intervalles de temps. Au bout de 72 heures, λ_{max} 255 m μ . Les quatre courbes enregistrées présentent un point isobestique à 233 m (Fig.19).

Carbétotoxy-1 diméthyl-3,5 pyrazole, XXVII.

Préparé selon ref. 19a, F. 33-4° (lit.37-8°). Le point de fusion doit correspondre à une forme hydratée, car dans le desséccateur, sur de l'anhydride phosphorique, le composé donne un liquide huileux qui recristallise à nouveau quand on y ajoute de l'eau.

CONCLUSION:

THESE RESULTS SHOW THAT THE METHOD DESCRIBED HEREIN IS A SIMPLE AND EFFECTIVE MEANS OF DETERMINING THE CONCENTRATION OF A SUBSTANCE IN A MIXTURE.

1.- Nous avons effectué une étude détaillée des réactions entre les composés suivantes:

- I Benzoylacétone et semicarbazide
- II Benzoylacétone et carbétoxyhydrazine
- III Benzoylacétone et phénylhydrazine
- IV Benzoylacétophénone et semicarbazide
- V Acétylacétone et semicarbazide

Nous avons opéré de façon que les conditions de travail soient telles que les composés formés se séparent immédiatement du milieu réactionnel, afin d'éviter leur transformation ultérieure.

2.- L'étude effectuée permet de conclure que dans la réaction de composés β -dicarbonylés avec des dérivés de l'hydrazine, la formation de pyrazole a lieu selon la séquence:



B

3.- Dans les réactions I et III nous avons isolé les deux composés intermédiaires A et B; dans les réactions II et IV uniquement le composé B et dans la réaction V, aucun des deux.

4.- Les hydrazones ouvertes (A) nécessitent, pour leur obtention, des conditions très contrôlées, car elles s'isomérisent très facilement pour donner les "cyclohydrazones" (B), qui sont les dérivés que l'on isole lorsque les réactions s'effectuent dans des conditions douces, "normales". Les produits intermédiaires décrits par d'autres auteurs dans les réactions I, II et III possèdent en réalité une structure de "cyclohydrazone". La phénylhydrazone ouverte (A: $R=X=Ph$, $R'=CH_3$) est particulièrement instable et n'a été obtenu à l'état pur qu'une seule fois.

5.- Par analogie avec les sucres, nous considérons que, en solution, il existe un équilibre entre les formes ouvertes et les formes cyclisées, très déplacé vers ces dernières; les caractéristiques des spectres RMN des formes cyclisées sont discutées en fonction de cet équilibre.

6.- Par traitement acide doux, les "cyclohydrazones" donnent les pyrazoles correspondants.

7.- Dans la déshydratation de la "cyclosomicarbazone" provenant de la réaction I, nous avons isolé le carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole, non décrit jusqu'à présent.

8.- Le pyrazole précédent a été isomérisé au carboxamido-1 phényl-3 méthyl-5 pyrazole, qui est le pyrazole obtenu par d'autres auteurs dans la réaction entre la benzoylacétone et la semicarbazide.

9.- En solution dans l'alcool, à température ambiante, la vitesse de décarboxamidation du carboxamido-1 méthyl-3 phényl-5 pyrazole est supérieure à la vitesse de transposition.

10.- Nous établissons une discussion comparative des spectres UV et RMN de plusieurs paires de pyrazoles isomères, en particulier des méthyl-3(5) phényl-5(3) disubstitués, et nous donnons des conclusions utiles pour l'information structurale et la formulation univoque des isomères.

BIBLIOGRAPHIE

—

- (1) C. BELIL, J. CASTELLA, J. CASTELLS, R. MESTRES, J. PASCUAL
et F. SERRATOSA, Anales real soc. espñ. fis. y quim. (Ma-
drid), 1961, 67 B, 617
==
- (2) M. ALGUERO, J. BOSCH, J. CASTAÑER, J. CASTELLA, J. CASTELLS,
R. MESTRES, J. PASCUAL et F. SERRATOSA, Tetrahedron, 1962,
18, 1381
==
- (3) M. ALGUERO, J. CASTELLA, J. CASTELLS et R. MESTRES, à
paraître
- (4) T. POSNER, Bor., 1901, 34, 3973
==
- (5) K. v. AUWERS et H. STUHLMANN, Bor., 1926, 59, 1043
==
- (6) A. MICHAEL et J. ROSS, J. Amer. Chem. Soc., 1931, 53, 2394
==
- (7) Déterminé à nouveau pendant ce travail
- (8) CHITTARANJAN BARAT, J. Indian Chem. Soc., 1931, 8, 801
=
- (9) J. ELGUERO et R. JACQUIER, Compt. rend., 1963, 256, 720
====
donnent $J=14,7$ c/s pour les gem-hydrogènes de la N-bro-
motriméthyl-3,5,5, pyrazolino
- (10) a) G. J. KARABATSOS, J. D. GRAHAM et F. M. VANE, J. Amer.
Chem. Soc., 1962, 84, 753; b) G. J. KARABATSOS, R. A. TA-
LLER et F. M. VANE, J. Amer. Chem. Soc., 1963, 85, 2326
==

- (11) K. v. AUWERS et K. DIETRICH, J. prakt. Chem., 1934,
(2)139, 65
=====
- (12) a) E. FISCHER et C. BULOW, Ber., 1885, 18, 2135; b) E.
FISCHER, Ber., 1895, 28, 1149
==
- (13) L. CLAISEN, Ber., 1926, 59, 146 Ann.
==
- (14) J. WISLICENUS, Ann., 1899, 308, 255
===
- (15) L. A. PAVLOVA, A. N. ORLOVA et E. D. VENUS-DANILOVA,
Zhur. Obshchei Khim., 1960, 30, 735
- (16) a) L. J. BELLAMY, "The Infra-red Spectra of Complex
Molecules", 2nd Ed., Methuen and Co. Ltd., London,
1958, p. 379; b) Observations du Laboratoire
- (17) cf., p. cx., F. L. SCOTT, D. G. O'DONOVAN, M. R. KENNE-
DY et J. REILLY, J. Org. Chem., 1957, 22, 820
==
- (18) a) A. PADWA, J. Org. Chem., 1965, 30, 1274; b) cf.
T. L. JACOBS dans "Heterocyclic Compounds", Vol. 5,
R. C. ELDERFIELD, Ed., John Wiley and Sons, New York,
N-Y. 1957, p. 68
- (19) a) K. v. AUWERS et W. DANIEL, J. prak. Chem., 1925,
(2)110, 242; b) K. v. AUWERS et B. OTTENS, Ber., 1925,
=====
58, 2072; c) J. ELGUERO et R. JACQUIER, Compt. rend.,
==

1965, 260, 606
===

(20) VARIAN NMR Spectra Catalog I: a) n° 192; b) n°^{os} 305
et 306

(21) cf. F. L. SCOTT, A. AHE RNE et J. REILLY, J. Org.
Chem., 1957, 22, 1683 et travaux antérieurs de la
même école
==

(22) Préparés par C. MARI et J. CASTELLS

DEUXIEME THESE

Méthodes physiques d'étude de pseudobases

Vu et permis d'imprimer
MONTPELLIER, le

Le Recteur de l'Académie
de MONTPELLIER,

Vu et approuvé
MONTPELLIER, le

Le Doyen de la Faculté
des Sciences,

